

Chirurgia della Mano

CHIRURGIA E RIABILITAZIONE DELLA MANO DELL'ARTO SUPERIORE E MICROCHIRURGIA

Organo ufficiale della Società Italiana di Chirurgia della Mano



Editoriale

L'a-b-c per l'utilizzo della collagenasi nel morbo di Dupuytren

Collagenase Clostridium Histolyticum (Xiaflex) development

Collagenase treatment for Dupuytren disease

Il trattamento post-operatorio della fasciotomia enzimatica per la contrattura di Dupuytren: l'esperienza della U.O.C. di chirurgia della mano del Gruppo Multimedita

La cordotomia enzimatica per il trattamento del morbo di Dupuytren: dettagli di tecnica

Evoluzione delle idee nel trattamento del morbo di Dupuytren

Percorso normativo e gestionale nell'introduzione di Xiaflex nel trattamento del morbo di Dupuytren presso l'Azienda Ospedaliera-Università di Padova

Trattamento con la collagenasi della malattia di Dupuytren: analisi preliminare dei risultati

Esperienza preliminare nel trattamento mini-invasivo del morbo di Dupuytren stadio III e IV in 2 step: distrazione progressiva con fissatore esterno dorsale e collagenasi

Collagenasi del Clostridium Histolyticum versus Cordotomia percutanea ad ago per il trattamento del M. di Dupuytren: analisi dei risultati preliminari





IGEA

Il nostro impegno
non conosce ostacoli.

Ricerca, rigore scientifico e serietà professionale sono i valori IGEA. Dal 1980 IGEA studia l'applicazione di stimoli fisici a sistemi biologici per favorire la riparazione, il recupero e la protezione di ossa e cartilagini: la Biofisica Ortopedica. Tanti prodotti di successo clinicamente dimostrato testimoniano il nostro percorso, che oggi ci vede impegnati anche nello sviluppo della Biofisica Oncologica: l'obiettivo è offrire al paziente una terapia efficace, sicura, di semplice utilizzo e con minimi effetti collaterali. Un nuovo traguardo del nostro impegno di ricerca quotidiana.

30 anni di collaborazione con il mondo medico.

BIOSTIM  SPT

 OSTEOSPINE

 OSTEOBIT

 FAST

I-ONE terapia

 CLINIPORATOR

 Numero Verde
800.990053

 da cellulare
059.699600

info@igeamedical.com | www.igeamedical.com

 IGEA[®]
CLINICAL BIOPHYSICS



Rivista Italiana di Chirurgia della Mano

CHIRURGIA E RIABILITAZIONE DELLA MANO DELL'ARTO SUPERIORE E MICROCHIRURGIA

Organo ufficiale della Società Italiana di Chirurgia della Mano

DIREZIONE GENERALE

Direttore Generale
Fabrizio Schieronì

DIREZIONE EDITORIALE

Editing Manager
Gianpiero Garnero

Editing

Federica Cau

Redazione Tecnica

Creative Mouse

MARKETING E PUBBLICITÀ

Direzione Marketing
Gianpiero Garnero

Responsabile Area ECM

Federica Cau

Abbonamento annuo

Italia privati € 35,00

Esteri privati € 40,00

Istituzioni Italia € 35,00

Esteri Istituzioni € 45,00

Fascicolo singolo € 25,00

Fascicolo arretrato € 32,00

online

www.cgems.it - Fax 011/3852750

Ufficio abbonamenti 011/375738

Finito di stampare il 01/03/2016

da Merka Trade Srl, Torino

©2014 by C.G. Edizioni

Medico Scientifiche s.r.l. - Torino

Autorizzazione del Tribunale

di Padova - n. 890 del 14-05-1985



C.G. Edizioni Medico Scientifiche

Via Piedicavallo, 14 - 10145 Torino

Tel. 011338507 - Fax 0113852750

e-mail: cgems.redazione@cgems.it

COMITATO DI REDAZIONE

Direttore Responsabile
Roberto Adani

Responsabile Redazione Scientifica

Franco Bassetto

COMITATO DI REDAZIONE

Franco Bassetto

Mario Cherubino

Massimo Corain

Ignazio Marcoccio

Ombretta Spingardi

Pierluigi Tos

ITALIAN SCIENTIFIC BOARD

Bruno Battiston

Massimo Corain

Michele D'Arienzo

Augusto Marcuzzi

Giorgio Pajardi

Sandra Pfanner

Chiara Sbernadori

Pierluigi Tos

**INTERNATIONAL
SCIENTIFIC BOARD**

C. Dumontier, Francia

R. Giunta, Germania

M. Wustner, Germania

C. Leclercq, Francia

A.V. Georgescu, Romania

T. Stamate, Romania

P.C. Amadio, Stati Uniti

M. Rizzo, Stati Uniti

D. Warwick, Gran Bretagna

D. Lalonde, Canada

M. Merle, Lussemburgo

REDAZIONE

Inviare i lavori al seguente indirizzo:

Redazione "Chirurgia della Mano"

c/o C.G. Edizioni Medico Scientifiche s.r.l.

Via Piedicavallo, 14 - 10145 Torino

cgems.redazione@cgems.it

www.cgems.it

CONSIGLIO DIRETTIVO SICM

Presidente

Roberto Adani

Vicepresidente

Bruno Battiston

Past President

Riccardo Luchetti

Segreteria Presidente

Riccardo Busa

Consiglieri

Antonio Castagnaro

Alberto De Mas

Alberto Lazzarini

Ignazio Marcoccio

Jane Christiane Messina

Chiara Novelli

Michele Riccio

Ombretta Spingardi

Tesoriere

Michele D'Arienzo

Segretario

Giancarlo Caruso

Probiviri

Maurizio Altissimi

Paolo Ghiggio

Mario Cherubino

Revisori dei Conti

Francesco Cannavò

Laura Martini

Marco Biondi

Delegato F.E.S.S.H.

Aurelio Portincasa

Delegato I.F.S.S.H.

Pierluigi Tos



Member of the Federation of the European Societies for Surgery of the Hand (FESSH)



Member of the International Federation of Societies for Surgery of the Hand (IFSSH)

Sommarior

LA COLLAGENASI: PRESENTE E FUTURO PER IL TRATTAMENTO DEL MORBO DI DUPUYTREN

- 4 EDITORIALE
Giorgio Pajardi
- 6 L'A-B-C PER L'UTILIZZO DELLA COLLAGENASI NEL MORBO DI DUPUYTREN
Chiara Parolo, Elena Sicilia, Raffaella Russo, Giuseppe Giudice, Giorgio Gasparini, Giorgio Pajardi
- 17 COLLAGENASE CLOSTRIDIUM HISTOLYTICUM (XIAFLEX) DEVELOPMENT
Marie A. Badalamente, Lawrence C. Hurst
- 31 COLLAGENASE TREATMENT FOR DUPUYTREN DISEASE
Lawrence C. Hurst, Marie A. Badalamente, Phillip Guillen, Kerri Kulovitz
- 37 IL TRATTAMENTO POST-OPERATORIO DELLA FASCIOTOMIA ENZIMATICA PER LA CONTRATTURA DI DUPUYTREN: L'ESPERIENZA DELLA U.O.C. DI CHIRURGIA DELLA MANO DEL GRUPPO MULTIMEDICA
Simone Seppi, Elena Marta Mancon, Stefania Paparo, Rossella Pagliaro, Chiara Parolo, Giorgio Pajardi
- 43 LA CORDOTOMIA ENZIMATICA PER IL TRATTAMENTO DEL MORBO DI DUPUYTREN: DETTAGLI DI TECNICA
Giorgio Pajardi, Chiara Parolo, Elisa Rosanda, Raffaella Russo, Giulietta Proserpio
- 49 EVOLUZIONE DELLE IDEE NEL TRATTAMENTO DEL MORBO DI DUPUYTREN
Piero Di Giuseppe
- 58 PERCORSO NORMATIVO E GESTIONALE NELL'INTRODUZIONE DI XIAPEX NEL TRATTAMENTO DEL MORBO DI DUPUYTREN PRESSO L'AZIENDA OSPEDALIERA-UNIVERSITÀ DI PADOVA
Franco Bassetto, Cesare Tiengo, Andrea Monticelli, Matteo Lombardi, Erica Dalla Venezia, Alex Pontini

- 68 TRATTAMENTO CON LA COLLAGENASI DELLA MALATTIA DI DUPUYTREN:
ANALISI PRELIMINARE DEI RISULTATI

Luciano Cara, Giuseppe Uras, Salvatore Burrai, Luigi Soddu

- 75 ESPERIENZA PRELIMINARE NEL TRATTAMENTO MINI-INVASIVO DEL MORBO
DI DUPUYTREN STADIO III E IV IN 2 STEP: DISTRAZIONE PROGRESSIVA
CON FISSATORE ESTERNO DORSALE E COLLAGENASI

Massimo Corain, Michele Mazzi, Filippo Zanotti, Chiara Tromponi, Andrea Silvestri, Roberto Adani

- 86 COLLAGENASI DEL CLOSTRIDIUM HISTOLYTICUM VERSUS CORDOTOMIA
PERCUTANEA AD AGO PER IL TRATTAMENTO DEL M. DI DUPUYTREN:
ANALISI DEI RISULTATI PRELIMINARI

Nicola Felici, Matteo Ornelli, Lara Lazzaro

“Despite the munificence of knowledge attained, two issues remain unsolved relevant to Dupuytren’s disease: its cause and its cure.”

Rayan G: Hand Clinics: Dupuytren’s Disease 1999

Nel 1974, Marc Iselin nel testo intitolato “Mysterious aspects of Dupuytren’s contracture” scrisse: “... se non è un tumore o infezione, perché agisce nello stesso modo? Perché è così imprevedibile? Come si formano le corde in zone dove non è presente davvero una fascia definita? Perché recidiva imprevedibilmente dopo l’intervento?” Quaranta anni dopo, abbiamo solo altre domande. Potrebbe essere una infezione virale congenita? Come possiamo spegnerlo? Quale terapia è la migliore? Se si tratta di genetica, perché è così variabile, sia individualmente che in grandi gruppi di persone colpite? La lista va avanti per sempre, ma in realtà c’è solo una domanda: che cosa dobbiamo chiederci, che cosa dobbiamo sapere, che cosa dobbiamo fare per trovare una cura? (...)

Il morbo di Dupuytren colpisce almeno 30 milioni di persone in tutto il mondo rappresentando una sfida per i chirurghi di tutte le epoche che si sono occupati per quasi 200 anni di trattare la patologia, non perché la chirurgia è il miglior trattamento possibile, ma perché non è esistito sino ad oggi un trattamento medico davvero efficace.

Il problema più grande che il chirurgo si trova ad affrontare è la frequente recidiva, che pur differendo nei tempi d’insorgenza è caratteristica di qualsiasi tipo di trattamento. Per questo motivo negli ultimi tempi si sono sviluppate tecniche sempre meno invasive prive degli svantaggi e delle complicità legate alle procedure chirurgiche.

Nel 2010, la Food and Drug Administration (FDA) ha approvato la collagenasi di *Clostridium Histolyticum* (Xiaflex) come trattamento non chirurgico sicuro ed efficace per la contrattura tipica del Morbo di Dupuytren.

Nel 2011, l’Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) ha autorizzato l’uso del farmaco (Xiapex) in Europa. Nel 2010 l’Italia, insieme ad altri paesi ha fatto parte di uno studio prospettico finalizzato alla valutazione dell’efficacia della collagenasi (POINT X). Gli ottimi risultati ottenuti e i lunghi tempi per l’approvazione alla commercializzazione del farmaco in Europa hanno fatto nascere il desiderio di poter offrire questo trattamento a quei pazienti che, per i rigidi criteri di selezione, non avevano potuto prendere parte allo studio POINT X (età, comorbidità, terapie farmacologiche intercorrenti) e che, allo stesso modo, non potendo essere sottoposti a intervento chirurgico di aponevrectomia erano destinati a un grave quadro di deficit funzionale irreversibile.

In conformità con il D.M. dell’8 maggio 2003 del Ministero della Salute e con l’approvazione dei Comitati Etici di ciascun Centro di Chirurgia della Mano è stato approvato, nel luglio 2011, l’uso compassionevole (*expanded access*) di Xiapex®. Nei 18 Centri italiani interessati sono stati trattati dall’11.07.2011 al 06.09.2012 complessivamente 282 pazienti.

I dati ottenuti sono stati inseriti in un database e confrontati con i dati dello studio POINT X con risultati sorprendenti.

L'efficacia che ha mostrato sino ad oggi il trattamento con collagenasi ed i vantaggi rispetto alle ben note tecniche chirurgiche pone oggi in prima linea questo nuovo trattamento: bassa invasività, rapido recupero, ridotta morbidità locale, eleggibilità per ogni tipo di paziente con eventuale presenza di comorbidità e non ultimo la ripetibilità con possibilità di trattamento delle recidive. Oltre che nuova tecnica gradita al chirurgo la bassa invasività ed il facile accesso lo rendono oggi il primo trattamento richiesto dal Paziente.

Numerosi sono tuttavia i punti di discussione ancora aperti; dai rigidi protocolli definiti per l'applicazione della tecnica, alle limitazioni imposte al suo utilizzo, alle regolamentazioni regionali che rendono ad oggi disomogeneo il panorama italiano riguardo alla nuova procedura, alle discussioni riguardanti l'aspetto logistico, amministrativo ed economico relativo alla procedura che, connotata giustamente come trattamento non chirurgico mini-invasivo, dovrebbe rimanere nelle mani esperte del

chirurgo, conoscitore della complessa anatomopatologia della malattia.

La discussione resta aperta ma credo fortemente che l'esperienza acquisita in questi anni a fronte dei risultati ottenuti ci permetta di definire la collagenasi, allo stato attuale, il "gold standard" di trattamento per il Morbo di Dupuytren. Dalla scoperta della collagenasi il fermento in ambito internazionale con i numerosi meeting sul tema culmina quest'anno con un evento tutto italiano che conferma la volontà della Società Italiana di Chirurgia della mano di essere al passo con i tempi, aperta ad ogni innovazione e pronta a mettere in discussione protocolli ed algoritmi di trattamento consolidati.

Giorgio Pajardi

*Direttore U.O.C. Universitaria
di Chirurgia e Riabilitazione della Mano
Osp. San Giuseppe
IRCCS MultiMedica Milano
Scuola di Spec. in Chirurgia Plastica
Università degli Studi di Milano*

L'A-B-C PER L'UTILIZZO DELLA COLLAGENASI NEL MORBO DI DUPUYTREN

Chiara Parolo^{*}, Elena Sicilia^{}, Raffaella Russo^{***}, Giuseppe Giudice^{**}, Giorgio Gasparini^{***}, Giorgio Pajardi^{*}**

^{*} U.O.C di Chirurgia della Mano, Ospedale San Giuseppe, IRCCS Multimedica Milano, Scuola di Spec. in Chirurgia Plastica, Università degli Studi di Milano

^{**} UOC Chirurgia Plastica e Ricostruttiva Universitaria e Centro Grandi Ustionati, Azienda Ospedaliera, Università consorziale Policlinico di Bari

Scuola di Spec. in Chirurgia Plastica, Università degli Studi di Bari "Aldo Moro"

^{***} U.O. Ortopedia e Traumatologia, Policlinico Universitario Mater Domini, Catanzaro

Scuola di Spec. e in Ortopedia e Traumatologia dell'Università "Magna Graecia" di Catanzaro

Referente:

Chiara Parolo – Via San Vittore, 12 Milano 20123 – Tel.: 39 3496623018 – Email: chiara.parolo@gmail .com

ABC FOR THE USE OF COLLAGENASE IN DUPUYTREN DISEASE

SINTESI

Tra le varietà di trattamenti non chirurgici studiati il metodo più promettente ed efficace, approvato dalla Food and Drug Administration (FDA) e dalla European Medicine Agency (EMA) appare essere l'iniezione di collagenasi derivata da *Clostridium histolyticum* (CCH). Descriviamo ogni passaggio della procedura tra preparazione del farmaco, tecnica di infiltrazione secondo protocollo, manovra di trazione. Riportiamo risultati degli studi e complicanze possibili. Si evince dall'esperienza clinica come l'efficacia del farmaco dipenda in primo luogo dal corretto utilizzo dello stesso, nei termini di corretta conservazione e preparazione. Di fondamentale importanza risulta la preparazione del chirurgo circa la gestione del farmaco ed il training sia riguardo alla somministrazione che all'ottimale gestione del Paziente.

Parole chiave: M. Dupuytren, Collagenasi, Aponeurosi, infiltrazione, cordotomia

SUMMARY

Among the variety of non-surgical treatments studied, the most promising and effective method, approved by the Food and Drug Administration (FDA) and the European Medicines Agency (EMA) appears to be the injection of collagenase derived from *Clostridium histolyticum* (CCH). We describe each step of the procedure about preparation of the drug, infiltration technique according to protocol, traction method. We report results of studies and possible complications. It is clear from the clinical experience as the drug's effectiveness depends primarily on its correct, in terms of proper storage and preparation. It's fundamental the preparation of surgeon about the medica-

tion management and training both with respect to the administration of that optimal patient management.

Keywords: Dupuytren, Collagenase, Aponeurosis, Infiltration, chordotomy

INTRODUZIONE

Il concetto di fasciotomia enzimatica fu per la prima volta descritto in letteratura da Bassot nel 1965, descritto dall'autore come "exeresi farmaco dinamica". Questa terapia utilizzava una composto di tripsina, alpha-chimotripsina, ialuronidasi, tiomucasi e lidocaina che degradando le proteine permetteva la rottura della corda patologica, mostrando una correzione della contrattura nei 34 pazienti trattati.

Nel 1971 Heuston riportò la sua esperienza utilizzando una formula semplificata formata da tripsina, ialuronidasi e marcaina con risultati positivi. Mc Carthy riportò la sua esperienza di fasciotomia enzimatica su 14 pazienti evidenziando recidiva di contrattura nel 75% dei pazienti a 2/3 anni di follow-up, concludendo che vi era lo stesso tasso di recidiva dopo fasciotomia enzimatica e chirurgica. Lo stesso autore sottolineava inoltre la possibilità che si verificasse una rottura tendinea e lesione dei fasci neuro vascolari a causa della non specificità enzimatica sulla fascia palmare, anche se nessuna di queste complicanze è riportata nel suo studio. Dopo questi primi studi la fasciotomia enzimatica fu abbandonata, riemergendo in letteratura nel 1996 grazie all'introduzione della collagenasi che mostrava i suoi potenziali vantaggi nei confronti dei primi fattori enzimatici non specifici verso il collagene.

Tra le varietà di trattamenti non chirurgici studiati (iniezione di steroidi, terapia con IFN-gamma, radioterapia, terapia con onde d'urto) il metodo più promettente ed

efficace, approvato dalla Food and Drug Administration (FDA) e dalla European Medicine Agency (EMA), appare essere l'iniezione di collagenasi derivata da *Clostridium histolyticum* (CCH).

MATERIALI E METODI

Descriviamo ogni passaggio della procedura. **Scheda tecnica del farmaco** Un flaconcino contenente 0,9 mg di polvere + un flaconcino contenente 3 ml di solvente per soluzione iniettabile – uso intralesionale. La posologia è di 0,58 mg da iniettare nella corda palpabile. Sono possibili somministrazioni successive alla prima, a distanza di 4 settimane l'una dall'altra fino ad un massimo di 3 per corda. Solo la prima somministrazione però è, secondo quanto disposto dall'AIFA, rimborsata dal SSN. La confezione integra va conservata in frigorifero (2°C–8°C). La scheda tecnica raccomanda di utilizzare il prodotto immediatamente dopo la ricostituzione. In caso contrario, una volta ricostituito, può essere conservato a temperatura ambiente (20°C–25°C) per un massimo di un'ora oppure in frigorifero per un massimo di 4 ore prima della somministrazione. Il costo di 1 somministrazione (1 ciclo) equivale a quello di 1 flaconcino (831,03 €).

Caratteristiche del farmaco e modalità di azione. Xiapex® è una molecola composta da due enzimi di collagenasi in un rapporto di massa fisso 1:1: la collagenasi di *Clostridium* di Classe I (AUX-I) e la collagenasi di *Clostridium* di Classe II (AUX-II) che vengono isolate e purificate mediante fermentazione del batterio *Clostridium*

histolyticum. La collagenasi AUX-I è una catena polipeptidica singola formata da circa 1.000 aminoacidi di sequenza nota e con peso molecolare pari a 114 kiloDalton (kDa), mentre la collagenasi AUX-II è formata da circa 1.000 aminoacidi e ha un peso molecolare di 113 kDa. Questi enzimi hanno dimostrato attraverso schemi di attività del substrato di essere rappresentativi delle collagenasi rispettivamente di Classe I e di Classe II. Le collagenasi di Classe I e di Classe II vengono generate dall'espressione omologa dei rispettivi geni cromosomici separati, *colGecolH*; sono entrambe metalloproteinasi che richiedono i cofattori metallici zinco e calcio per espletare completamente la loro attività ed avere entrambe un'attività selettiva sul collagene. Differiscono tra di loro in termini di struttura di dominio, affinità del substrato, efficienza catalitica e sito preferito di scissione della molecola di collagene. La corda del Dupuytren è composta principalmente da collagene di tipo I e II che è il substrato di entrambe le collagenasi. Gli altri tessuti molli della mano, inclusi i tendini ed i legamenti sono suscettibili all'azione di queste collagenasi, a differenza del collagene di supporto delle pareti esterne ed interne di nervi, arterie e vene che sono costituite principalmente da collagene di tipo IV. Tali strutture sono pertanto resistenti all'azione del farmaco e questa caratteristica conferisce a tale procedura un vantaggio sostanziale rispetto ad altre tecniche quale la cordotomia ad ago. Le differenze tra le due classi di collagenasi in combinazione determinano una migliore attività nei confronti del collagene, rispetto all'attività osservata con le due classi separatamente. In particolare AUX-I taglia le porzioni terminali del collagene mentre AUX-II taglia quella centrale (Fig 1). È stato riportato in

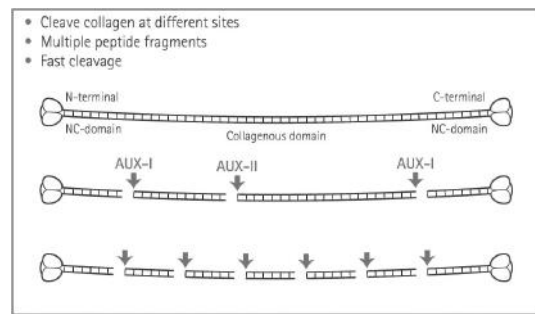


Figura 1. Zone di clivaggio di AUX 1 e AUX 2 della catena di collagene.

letteratura che il rapporto fisso di AUX-I e AUX-II presente nel prodotto Xiapex® rientra nel *range* dei rapporti efficaci per una migliore velocità e completezza di digestione del collagene solubile o del collagene interstiziale intatto. Xiapex nasce per il trattamento della contrattura digitale di Pazienti affetti da Morbo di Dupuytren con corda palpabile. Studi off-label sono in corso per il trattamento dei noduli e per la contemporanea somministrazione del farmaco in più cordoni digitali contemporaneamente.

Controindicazioni. Il farmaco deve essere somministrato con cautela nei pazienti affetti da disordini della coagulazione o che assumono anticoagulanti. Si raccomanda una sospensione della terapia anticoagulante (ad esclusione dell'assunzione di 150 mg di ASA al giorno) almeno 7 giorni prima di ricevere l'iniezione. La medesima attenzione deve essere posta in caso di assunzione di antibiotici fluorochinolonici entro 14 giorni dalla somministrazione della collagenasi. È controindicato l'utilizzo del farmaco in gravidanza e nei pazienti con ipersensibilità alla collagenasi ed agli eccipienti.

Modalità di preparazione. La dose prevista è di 0.58 mg per iniezione. Il protocollo approvato prevede il trattamento di una corda alla volta e la possibilità di ritrattare

la medesima localizzazione o corde adiacenti dopo 30 giorni dalla prima somministrazione.

Il farmaco deve essere ricostituito prima dell'utilizzo. La quantità di diluente per la ricostituzione varia a seconda dell'articolazione da trattare (IFP o MF).

Il farmaco, sotto forma di polvere sterile, nella quantità di 0.9 mg, potrà essere ricostituito utilizzando il diluente sterile contenuto nella confezione e costituito da 2 mM di cloruro di calcio in cloruro di sodio USP allo 0.9%. (0.03% di cloruro di calcio in 0.9 % di cloruro di sodio USP). La confezione contenente il farmaco e il diluente deve essere conservata ad una temperatura di 2-8°C e rimossa dal frigorifero e conservata a temperatura ambiente (20-25°C) per almeno 15 minuti e per non più di un' ora prima della ricostituzione. Una volta diluita la soluzione deve essere limpida. In caso di presenza di torbidità il farmaco non sarà ritenuto idoneo e sicuro alla somministrazione. Una volta ricostituito Xiapex potrà essere conservato a temperatura ambiente per massimo 1 ora o in frigorifero (2-8°C) sino a 4 ore. Se refrigerato prima di essere iniettata la soluzione dovrà essere tenuta a temperatura ambiente per circa 15 minuti.

La procedura: tecnica di somministrazione e rottura del cordone. Il trattamento con collagenasi viene eseguito in due giornate consecutive: in una prima giornata si esegue l'infiltrazione del farmaco ed il giorno successivo si procede alla rottura della corda di Dupuytren.

- 1° giornata: infiltrazione

Previo disinfezione della cute si procede all'infiltrazione locale della soluzione enzimatica attivata direttamente nel contingente della corda patologica. La tecnica di infiltrazione suggerita dai protocolli di studi è

la seguente: con un ago da 26 gauge la cute viene penetrata in direzione perpendicolare; dopo avere iniettato 1/3 della soluzione nella corda patologica l'operatore inclina l'ago in senso prossimo-distale di circa 45°, senza fuoriuscire dalla cute e somministra in altri due siti la restante parte del farmaco. In questo modo è possibile infiltrare le fibre del morbo di Dupuytren per una lunghezza maggiore (Fig. 2).

Allo stesso modo della cordotomia ad ago il coinvolgimento tendineo può essere escluso invitando il paziente a flettere il dito interessato durante la procedura: nel caso in cui l'ago inserito sottocute non compia un movimento consensuale alla flessione del dito si è certi di non infiltrare la soluzione a livello tendineo; in caso contrario bisogna retrarre leggermente l'ago da infiltrazione e ripetere la prova.

Questa procedura può essere eseguita anche con l'ausilio di una sonda ecografica (Fig. 3).

Il paziente viene successivamente medicato con un bendaggio morbido in cotone ed invitato a mantenere l'arto a riposo per le successive 24 ore.

- 2° giornata: rottura del cordone

Il giorno successivo l'infiltrazione del farmaco il paziente rientra in ospedale per la rottura del cordone patologico: dopo seda-



Figura 2. Tecnica d'infiltrazione del farmaco.

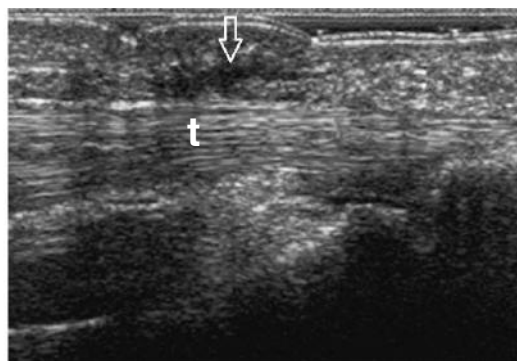
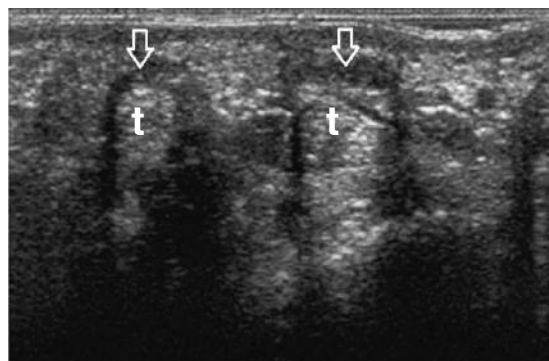


Figura 3. Immagini ecografiche che evidenziano noduli ipoecogeni (frecce) localizzati nella topografia della fascia palmare in contatto con i tendini flessori superficiali (t).

zione leggera, associata ad anestesia locale, si procede alla manipolazione e all'estensione del dito trattato (Fig. 4).

In caso di lacerazione della cute sovrastante (Fig. 5) la lesione si medica la mano del paziente con un cerotto medicato o con una garza sterile imbevuta di betadine.

RISULTATI

Tutti gli studi hanno valutato come esito primario la percentuale di pazienti che ottenevano una riduzione della contrattura dell'articolazione primaria selezionata (MF o IFP) fino a 5 gradi rispetto all'estensione piena, circa 4 settimane dopo l'ultima iniezione.

Gli studi principali che hanno valutato l'ef-



Figura 5. Lacerazione della cute durante procedura di trazione.



Figura 4. Rottura del cordone in anestesia locale.

ficacia e la sicurezza del farmaco e su cui si è basata la registrazione della Collagenasi da *C. histolyticum* sono CORD-1 e CORD-2. Sono due studi randomizzati controllati di Fase III, in doppio cieco verso placebo, della durata complessiva di 12 mesi, entrambi caratterizzati da prima fase in doppio cieco (3 mesi) e da una seconda fase di estensione in aperto (9 mesi). Tutti i pazienti che hanno completato la fase in doppio cieco sono stati arruolati nella estensione in aperto. I pazienti che necessitavano di un ulteriore trattamento perché durante la fase in doppio cieco non avevano ottenuto una riduzione della contrattura fino a $\leq 5^\circ$

dall'estensione piena o avevano ricevuto meno di tre iniezioni o il placebo oppure presentavano altre corde trattabili, durante la fase di estensione potevano ricevere fino a cinque iniezioni di CCH, con un massimo di tre iniezioni per singola articolazione.

La popolazione del CORD-1 e del CORD-2 è stata stratificata in base al tipo di articolazione primaria interessata e alla severità del grado di contrattura ($\leq 50^\circ$ o $> 50^\circ$ per le articolazioni MF, $\leq 40^\circ$ o $> 40^\circ$ per le articolazioni IFP) e sono stati randomizzati in rapporto 2:1 a ricevere una dose di CCH o placebo.

Nella corda che interessava l'articolazione primaria selezionata venivano somministrate fino a 3 iniezioni (nella fase in doppio cieco) o fino a 5 iniezioni (nella fase in aperto) di CCH 0,58 mg o placebo, con un intervallo di 4 settimane. Se necessario, veniva effettuata una procedura di estensione del dito per facilitare la rottura della corda. Le visite di follow-up erano programmate al giorno 1, 7 e 30 dopo l'iniezione.

I Criteri d'inclusione degli studi prevedevano:

- una contrattura in flessione con corda palpabile in almeno un dito (diverso dal pollice) compresa tra 20 e 100 gradi in un'articolazione MF oppure compresa tra 20 e 80 gradi in un'articolazione IFP;
- positività al "test del tavolo" definita come l'incapacità di porre simultaneamente il/le dito/a interessato/e ed il palmo della mano a contatto con la superficie di un tavolo.

Tutti gli studi hanno valutato come esito primario la percentuale di pazienti che ottenevano una riduzione della contrattura dell'articolazione primaria selezionata (MF o IFP) fino a 5 gradi rispetto all'estensione piena, circa 4 settimane dopo l'ultima iniezione.

Risultati degli studi. La maggior parte dei soggetti arruolati nei due studi erano uomini, con età media di 63 anni, prevalentemente di razza bianca (CORD-1: americani, CORD-2: australiani). In entrambi gli studi la CCH è risultata significativamente più efficace del placebo nel ridurre la contrattura dell'articolazione primaria a un valore compreso tra 0° e 5° rispetto all'estensione piena, 4 settimane dopo l'ultima iniezione (esito primario) (rispettivamente, 64% vs 6,8% dei pazienti nel CORD-1 e 44,4% vs 4,8% dei pazienti nel CORD-2). La differenza è risultata statisticamente significativa a favore di CCH in entrambi gli studi anche per quanto riguarda le singole articolazioni MF, mentre per quanto riguarda le IFP solo nel CORD-1 (vedi tabelle delle evidenze in Allegato). Il raggiungimento dell'endpoint primario è stato ottenuto in entrambi gli studi con un numero medio di iniezioni pari a 1,5 per ciascuna corda. Una percentuale significativamente maggiore di pazienti ha ottenuto un miglioramento clinicamente rilevante (riduzione del grado di contrattura $\geq 50\%$ rispetto al basale) con la CCH rispetto al placebo: rispettivamente 84,7% vs 11,7% dei pazienti in CORD-1 e 77,8% vs 14,3% in CORD-2. In entrambi gli studi la riduzione del grado di contrattura è stata $> 70\%$ con la CCH vs da -8,6% a -13,6% con placebo. Il miglioramento del range di movimento rispetto al basale è stato significativamente maggiore con CCH rispetto al placebo. Sia durante la fase in doppio cieco che durante l'estensione in aperto, è stata valutata la frequenza di recidiva della contrattura nelle articolazioni che hanno ottenuto un miglioramento clinico, definita come aumento della contrattura articolare di almeno 20 gradi in presenza di corda palpabile. Il tasso di recidiva di contrattura ad un anno dopo l'ultima iniezione

di CCH era pari al 3,7% mentre a due anni aumentava al 15,9% in presenza di corda palpabile e al 19,9% con o senza corda palpabile. Confrontando tali dati con quelli chirurgici precedentemente descritti si può osservare che la frequenza di recidive non è superiore a quella da aponeurectomia, ma appare più favorevole rispetto a quella riportata per la fasciotomia.

Studio CORDLESS 3. Si tratta di uno studio in aperto con una durata pianificata di 5 anni che aveva lo scopo di valutare il rischio di recidiva della contrattura nelle articolazioni trattate con la collagenasi da *C. histolyticum*. Lo studio ha arruolato 643 pazienti provenienti da 5 studi che ne avevano valutato l'efficacia e sicurezza della Collagenasi nel trattamento della malattia di Dupuytren (JOINT I e JOINT II studi in aperto non controllati, CORD-1 e relativa estensione, CORD-2). Lo studio è ancora in corso ma sono stati pubblicati i risultati relativi ai primi 3 anni in cui il tasso di recidiva complessivo è stato pari al 35%, ed è risultato minore nelle articolazioni MF che nelle IPF (27% vs 56%). I risultati di sicurezza indicano che gli eventi avversi occorsi durante gli studi clinici sono stati per la maggior parte di gravità da lieve a moderata e in genere si sono risolti entro 8-10 giorni, senza bisogno di intervento. Negli studi CORD-1 e CORD-2, la frequenza degli eventi avversi correlati al trattamento è stata complessivamente del 97,8% con la CCH e del 54% con placebo. Sono state riportate principalmente reazioni nel sito di iniezione, quali: edema periferico, contusione, emorragia e dolore ma anche linfadenopatia e dolore alle estremità. L'incidenza degli eventi avversi gravi è stata < 1% in tutti gli studi. In particolare nel CORD-1 sono stati registrati 3 eventi avversi gravi correlati al trattamento con

CCH, in due casi è stata segnalata la rottura del tendine ed in un caso una sindrome dolore saregionale complessa, mentre nel CORD-2 l'unico evento avverso grave segnalato è stato la lesione al legamento. Va precisato che in letteratura (Krzeski et al., 2007) è stato descritto un caso di sindrome muscoloscheletrica dovuto al trattamento orale con inibitori delle metalloproteinasi della matrice (MMP) nell'artrosi del ginocchio. Poiché gli enzimi della CCH presentano un'omologia di sequenza con le metalloproteinasi di matrice umane e nei pazienti trattati con CCH sono stati rilevati anticorpi circolanti anti-AUX-I e anti-AUX-II, secondo EMA non è possibile escludere il rischio d'insorgenza di tale evento avverso in seguito a somministrazione di CCH.

DISCUSSIONE

La collagenasi da *C. histolyticum* ha dimostrato un'efficacia superiore al placebo negli studi clinici effettuati e si pone oggi come valida alternativa al trattamento chirurgico e alla cordotomia ad ago che, se pur mini invasiva, mostra un tasso di recidiva elevato. Cinque anni dopo il trattamento con collagenasi, il tasso di recidiva complessivo del 47 % è paragonabile a quello dopo trattamento chirurgico con il vantaggio rispetto a quest'ultimo della minore invasività e del più rapido tempo di recupero. Un altro importante vantaggio a favore del nuovo trattamento è l'assenza di controindicazioni per i pazienti che, a causa di comorbidità, non possono essere sottoposti all'intervento chirurgico e non avrebbero pertanto altra possibilità di cura.

Un trattamento, anche se eseguito correttamente da un punto di vista tecnico, non può prevenire in modo assoluto lo sviluppo di complicanze.

Le più frequentemente osservate a seguito del trattamento con collagenasi sono:

Tabella 1. Primi studi e sperimentazioni.

Authors	Aim/endpoint	Key findings
Watt et al. [21]	Success rate and recurrences 8 years after injection CCH—correction to $\leq 5^\circ$ extension 8 patients (6 MCP and 2 PIP) MCP: 57° PIP: 45°	Follow-up: 1 week, 1-, and 8 years. MCP: 9° , 11° , 23° PIP: 8° , 15° , 60° MCP: 4/6 recurrence PIP: 2/2 recurrence Subjective results: success at 60% 7/8 would consider repeat treatment
Hurst et al. (CORDI) [14]	In vivo effect CCH injection on joint contractures—correction to $\leq 5^\circ$ extension (PCRT) 308 patients and 512 joints	64% met the primary endpoint versus 6.8% placebo 3 severe AE: 1 complex regional pain syndrome, 2 tendon ruptures Improvement of ROM: 43.9° - 80.7° versus 45.3° - 49.5° placebo
Gilpin et al. (CORDII) [15]	In vivo effect CCH injection on joint contractures—correction to $\leq 5^\circ$ extension (PCRT) 66 patients: 45 cords (20 MCP, 25 PIP)	44.4% met the primary endpoint versus 4.8% placebo Improvement of ROM: 35.4° versus 7.6° placebo No recurrence No tendon ruptures or systemic allergic reactions
Badalamente et al. [20]	In vivo effect CCH injection on joint contractures—correction to $\leq 5^\circ$ extension (PCRT)—time and number of injections required to achieve success 35 patients: 62 joints (31 MCP, 31 PIP)	54 joints achieved clinical success number of injections for clinical success in the double-blind and extensions phases were 1.5 and 1.4 respectively 5 recurrences at 1 years No severe AEs
Palmer et al. (CORDLESS) [16]	Recurrence following treatment with CCH after 3 y—correction to $\leq 20^\circ$ extension 643 patients (648 MCP, 432 PIP): 623 of them (452 MCP, 172 PIP) have achieved the primary endpoint in the original study (correction to $\leq 5^\circ$)	35% recurrence (MCP 27%, PIP 56%) NO AEs
Badalamente and Hurst [22]	In vivo effect CCH injections on joint contracture—correction to $\leq 5^\circ$ extension 35 patients	Phase I: 6 patients, dose trial (300, 600, 1.200, 4.800, 9.600 U)—no cord rupture Phase II: 29 patients, 10.000 U—endpoint: 88% PCP, 44% PIP No severe AEs
Witthaut et al. [7]	In vivo effect CCH injections on joint contracture—correction to $\leq 5^\circ$ extension 587 patients (531 MCP, 348 PIP)	Endpoint: 57% (MCP more than PIP, 70 vs. 37%) 71%: “very satisfied”

edema periferico attorno al sito d’iniezione, ematoma localizzato, dolore nel sito di iniezione talvolta esteso a tutta la mano ed ecchimosi. Si può verificare inoltre linfadenopatia periferica con coinvolgimento delle catene linfonodali del gomito e della regione ascellare che in genere si risolve entro una settimana dal trattamento. Gli eventi avversi sono elencati nella Tabella 2. Edema ed ecchimosi (Fig. 6). Una modesta reazione edemigena si manifesta a livello locale in sede di infiltrazione. Questa reazione è dovuta alla procedura stessa ed in parte ad una reazione organica nei confronti

del farmaco. Dopo la manovra di rottura della corda è possibile che gonfiore ed edema si localizzino anche al dorso della mano, proprio per la pressione che viene esercitata su questa parte durante la rottura della corda patologica. Nella quasi totalità dei casi trattati si evidenzia ecchimosi diffusa a tutto il palmo, soprattutto in sede di inoculazione del farmaco.

Queste due complicanze si auto-risolvono nell’arco di alcuni giorni.

Linfadenopatia. Sono stati registrati casi, seppur rari, di reazioni di adenopatia ascellare. Quest’evento si manifesta con tumefazione

Tabella 2. Eventi avversi del trattamento con collagenasi.

Adverse Reaction	XIAPEX (N=1082)
Oedema peripheral	76.7%
Contusion	54.2%
Injection site pain	40.6%
Pain in extremity	35.8%
Injection site haemorrhage	34.0%
Tenderness	28.5%
Injection site swelling	24.5%
Ecchymosis	17.9%
Pruritus	12.5%
Skin lesion	10.9%
Lymphadenopathy	10.9%
Blood blister	9.0%
Axillary pain	6.7%
Injection site pruritus	5,3%
Haematoma	5,2%

**Figura 6.** Edema ed ecchimosi.

fazione e dolenzia in sede ascellare, dovuti ad una reazione infiammatoria linfonodale al farmaco e alla sua reazione enzimatica. Non si sono verificati casi di reazioni sistemiche avverse.

Sofferenza cutanea. Casi di lacerazione della cute soprattutto a livello della plica digitale prossimale ed intermedia si sono verificati durante la procedura di iperestensione del dito interessato. In queste sedi infatti la cute tende ad essere più sottile, mancando il grasso sottocutaneo, e possono essere presenti adesioni patologiche ai piani più profondi.

Sono stati registrati casi di sofferenza cutanea (Fig. 7) dovuti ad uno stravasamento di farmaco tra gli strati più superficiali dell'epidermide. Queste lesioni cutanee sono visibili sin dal giorno successivo all'infiltrazione del farmaco e si risolvono in 10-20 giorni.

La maggior parte degli eventi avversi sono stati classificati come non gravi, localizzati nell'estremità sottoposta a trattamento, di intensità lieve o moderata e si sono risolti entro due settimane senza alcuna necessità di intervento.

CONCLUSIONI

La perfetta conoscenza della tecnica di base dell'infiltrazione e la precisione nell'eseguire ogni gesto rende il trattamento efficace e sicuro nelle mani esperte del chirurgo conoscitore della complessa anatomia patologica del Morbo di Dupuytren.

L'efficacia del farmaco dipende in primo luogo dal corretto utilizzo dello stesso, nei termini di corretta conservazione e preparazione. Di fondamentale importanza risulta la preparazione del chirurgo circa la gestione del farmaco ed il training sia riguardo alla somministrazione che all'ottimale gestione del Paziente.

L'introduzione della terapia farmacologica per il M. di Dupuytren ha portato benefici



Figura 7. Sofferenza cutanea.



in particolar modo per il Paziente, grazie alla minima invasività, alla visione immediata del risultato, ai minori tempi di guarigione, all'assenza di ferite chirurgiche ed al precoce ritorno all'attività lavorativa. Si sottolineano i benefici di tipo organizzativo, quali breve durata della procedura, rapida e facile gestione ospedaliera del paziente ed aumento della compliance dello stesso. La corretta scelta del Paziente e la scrupolosa somministrazione del farmaco rende, pertanto, tale tecnica valida ed innovativa nel trattamento del M. di Dupuytren.

BIBLIOGRAFIA

Badalamente MA, Hurst LC (2007) Efficacy and safety of injectable mixed collagenase subtypes in the treatment of Dupuytren's contracture. *J Hand Surg Am* 32(6):767-774.

Badalamente MA, Hurst LC (1996) Enzyme injection as a non-operative treatment for Dupuytren's disease. *Drug Deliv* 3:35-40.

Bainbridge C, Gerber RA, Szczypa PP, Smith T, Kushner H, Cohen B, Hellio Le Graverand-Gastineau MP (2012) Efficacy of collagenase in patients who did and did not have previous hand surgery for Dupuytren's contracture. *J Plast Surg Hand Surg* 46(3-4):177-183.

Bulstrode NW, Jemec B and Smith PJ. The complications of Dupuytren's contracture surgery. *J Hand Surg.* 2005;30:5.

Foissac R, Camuzard O, Dumas P, Dumontier C, Chignon-Sicard B (2013) Treatment of Dupuytren's contracture by collagenase injection. *Chir Main* 32(4):199-205.

Foucher G, Cornil C, and Lenoble E. Open palm technique for Dupuytren's disease. A five-year follow-up. *Ann Chir Main Memb Super.* 1992;11(5):362-6.

Gilpin D, Coleman S, Hall S, Houston A, Karrasch J, Jones N (2010) Injectable collagenase *Clostridium histolyticum*: a new non-surgical treatment for Dupuytren's disease. *J Hand Surg Am* 35(12):2027-2038.

Hurst LC, Badalamente MA, Hentz VR, Hotchkiss RN, Kaplan FT, Meals RA, Smith TM, Rodzvilla J, CORD I Study Group (2009) Injectable collagenase *Clostridium histolyticum* for Dupuytren's contracture. *N Engl J Med* 361(10):968-979.

Kono T. Purification and partial characterization of collagenolytic enzymes from *Clostridium histolyticum*. *Biochem.* 1968;7(3):1106-14.

Kruger-Sayn M, Porzberg G, Paschmeyer HD. Does the open-palm technique in Dupuytren's disease lead to longer periods of treatment and work disability? A retrospective study. *Handchirurgie Mikrochirurgie Plastische Chirurgie.* 1998;30(4):269-71.

Mackin EJ and Byron PM. Postoperative management. In: McFarlane RM, McGrouther DA, and Flint MH, eds. *Dupuytren's Disease Biology and Treatment.* Volume 5. Edinburgh,

- London, Melbourne, and New York: Churchill Livingstone; 1990:368-76.
- Mackin EJ and Skirven TM. Hand therapy. In: Tubiana R, Leclercq C, Hurst LC, Badalamente MA, Mackin EJ, eds, Dupuytren's Disease 2000:251-63. Martin Dunitz Ltd, London.
- Mäkelä EA, Jaroma H, Harju A, et al. Dupuytren's contracture: the long-term results after day surgery. *J Hand Surg [Br]*. 1991;16(3):272-4.
- Maravic M, Landais P. Dupuytren's disease in France--1831 to 2001--from description to economic burden. *J Hand Surg [Br]*. 2005;30(5):484-87.
- Mandl I, Keller S and Manahn J. Multiplicity of *Clostridium histolyticum* collagenases. *Biochem* 1964;3(11):1737-41.
- Peimer CA, Blazar P, Coleman S, Thomas F, Kaplan D, Smith T, Tursi JP, Cohen B, Kaufman GJ, Lindau T (2013) Dupuytren contracture relapse following treatment with collagenase *Clostridium histolyticum* (CORDLESS Study): 3-year data. *J Hand Surg* 38(1):12-22.
- Rayan GM (2007) Dupuytren's disease: anatomy, pathology, presentation, and treatment. *J Bone Joint Surg Am* 89(1):189-198
3. Shaw RB Jr, Chong AK, Zhang A, Hentz VR, Chang J (2007) Dupuytren's disease: history, diagnosis, and treatment. *Plast Reconstr Surg* 120(3):44-54.
4. Smith AC (1991) Diagnosis and indications for surgical treatment.
- Rodrigo JJ, Niebauer JJ, Brown RL, Doyle JR. Treatment of Dupuytren's contracture. Long term results after fasciotomy and fascial excision. *J Bone Joint Surg Am*. 1976;58:380-87.
- Skoff HD. The Surgical Treatment of Dupuytren's ontracture: A Synthesis of Techniques. *Plast & Reconstructive Surgery*. 2004;113(2):540-44.
- Thomas A, Bayat A (2010) The emerging role of *Clostridium histolyticum* collagenase in the treatment of Dupuytren disease. *Therap Clin Risk Manag* 6:557-572
- Tonkin MA, Burke FD, Varian JP. Dupuytren's contracture: a comparative study of fasciectomy and dermofasciectomy in one hundred patients. *J Hand Surg [Br]*. 1984;9(2):156-62.
- Tubiana R. Surgical Treatment. In: The Hand. W.B. Saunders. 1999:451-83.
- Wolters GH, Vos-Scheperkeuter GH, Lin HC and van Schilfgaarde R. Different roles of class I and class II *Clostridium Histolyticum* collagenase in rat pancreatic islet isolation. *Diabetes*. 1995;44:227-33.
- Vos-Scheperkeuter GH, van Suylichem PTR, Vonk MWA, et al. Histochemical analysis of the role of Class I and Class II *Clostridium histolyticum* collagenase in the degradation of rat pancreatic extracellular matrix for islet isolation. *Cell ransplant*. 1997;6:403-12.
- Watt AJ, Curtin CM, Hentz VR. Collagenase injection as nonsurgical treatment of Dupuytren's disease: 8 year follow-up.
- Canale ST (2003) Campbell's Operative Orthopaedics, vol 4, 10th edn.
- Witthaut J, Jones G, Skrepnik N, Kushner H, Houston A, Lindau TR (2013) Efficacy and safety of collagenase *Clostridium histolyticum* injection for Dupuytren contracture: short-term results from 2 open-label studies. *J Hand Surg Am* 38(1):2-11.

COLLAGENASE CLOSTRIDIUM HISTOLYTICUM (XIAFLEX) DEVELOPMENT

Marie A. Badalamente, Lawrence C. Hurst

Department of Orthopaedics

State University of New York at Stony Brook H.S.C. T18-052

Corresponding author:

Marie Badalamente – Dept. Orthopaedics – Stony Brook University Medical Center – Stony Brook, NY 11794

Email: Marie.Badalamente@stonybrookmedicine.edu – Tel: 631 444 1489

SUMMARY

Fibroproliferative disorders can affect the musculoskeletal system and often limit joint range of motion, seriously impacting quality of life. The fixed-flexion deformity of Dupuytren's contracture and adhesive capsulitis (frozen shoulder) are 2 such disorders. A debilitating deformity of the metacarpophalangeal and proximal interphalangeal joints of the hand, Dupuytren's contracture is characterized by a progressive accumulation of collagen that causes Dupuytren's cords to form, leading to a progressive flexion of the fingers. The standard of care is surgical fasciectomy, which in many cases has suboptimal treatment outcomes and a high recurrence rate. Injectable Clostridial collagenase represents a novel, investigational nonsurgical approach to the treatment of Dupuytren's contracture. Early, proof-of-principle, basic science studies, using a rat tail tendon model and surgically removed Dupuytren's cords, yielded favorable results. Clinical studies in humans were then conducted, where the primary end point was reduction in contracture to within 0° to 5° of normal extension (0°) after the last injection. Phase 2 studies (Dupy-101 and Dupy-202), which confirmed the optimal dose of collagenase as 10,000 units (0.58 mg), showed injectable Clostridial collagenase reduced contractures in metacarpophalangeal and proximal interphalangeal joints to within 0° to 5° of normal after the last injection in a substantial number of joints and was well tolerated. Clinical efficacy results from phase 3 studies (Dupy-303, Dupy-404, CORD I, and CORD II) confirmed the efficacy and safety of injectable Clostridial collagenase as a viable nonsurgical intervention for the treatment of patients with Dupuytren's disease, translating the observations made in the laboratory into the clinical setting. An additional study in humans with adhesive capsulitis has also yielded promising results. Thus, this investigational minimally invasive injection therapy shows potential for patients with fibroproliferative disorders affecting the musculoskeletal system.

Keywords: Dupuytren's contracture, myofibroblasts, injectable Clostridial collagenase, Xiaflex

INTRODUCTION

FIBROTIC TISSUE DISORDERS

Fibrotic tissue disorders, which are characterized by excessive collagen deposits, represent a collection of painful joint conditions that can limit movement, reduce range of motion, and have a negative impact on quality of life. Unfortunately, the specific mechanisms that contribute to the underlying pathophysiology are, in many cases, poorly understood. Two such fibrotic tissue disorders are Dupuytren's disease and adhesive capsulitis (frozen shoulder). Both conditions can result in impaired function, yet treatment options are limited and clinical outcomes are often suboptimal. This document summarizes a large body of preclinical and clinical research conducted to evaluate the feasibility of using injectable Clostridial collagenase as a treatment for fibrotic tissue disorders, primarily Dupuytren's contracture. Additional research on adhesive capsulitis is also presented.

DUPUYTREN'S DISEASE

Dupuytren's disease is a progressive disorder of pathologic collagen deposition characterized by nodules and cords in the palm and fingers. These pathologic changes cause pitting of the overlying cutis and flexion contractures of the fingers, which can be both annoying and frequently disabling.[1]

Myofibroblasts are considered key pathologic cells in the development of Dupuytren's disease. Four- to 20-fold increases in myofibroblast density have been reported in the palmar fascia of patients with Dupuytren's disease. Myofibroblasts facilitate increased collagen production, particularly type-III collagen in the early stages of the disease, which is virtually absent in nor-

mal adult palmar fascia [2,3]. Proliferating myofibroblasts synthesize and contract collagen in lines of stress, encouraging further mechanistic changes consistent with the progressive nature of this disease [4]. In the early stages of Dupuytren's disease, changes are manifested as nodules within the palm. As the condition progresses, diseased "cords" cause fingers to progressively flex at the metacarpophalangeal (MP) and proximal interphalangeal (PIP) joints, resulting in well-described fixed-flexion deformity of the hand [5].

The global prevalence of Dupuytren's contracture among Caucasians is estimated at 3% to 6% [4,6,7], and certain patient groups have been identified in which the incidence of Dupuytren's contracture is substantially higher than others. For example, the incidence is at least 7-fold higher in men than in women [4,6], and a strong association exists between onset of Dupuytren's contracture and age. Most patients are older than 50 years at presentation [8]. Further, among patients with diabetes, the incidence of Dupuytren's disease has been estimated at 10.5% [8], although other reports suggest the incidence may be much higher [9,10]. In patients with thyroid disease, incidence rates for Dupuytren's disease of 8.8% have been reported [11].

The standard of care for Dupuytren's contracture is surgery. Fasciectomy is most often the technique of choice [5]. However, surgery is far from ideal as most patients with Dupuytren's disease are elderly or have other significant comorbidities such as diabetes, and as such, do not represent ideal candidates for invasive procedures. In addition, neurovascular injury, hematoma, and infection can occur during or following surgery, and in patients with severe contractures digital nerve damage is a risk.

Reflex sympathetic dystrophy and complex regional pain syndrome can also develop after surgery. Recurrence of Dupuytren's contracture after surgery is a moderate risk: an average of 30% of patients experience a recurrence during the 1st and 2nd postoperative years, then an additional 15% experience a recurrence during the 3rd to 5th years, 10% between the 5th and 10th years, and <10% after 10 years [12].

INJECTABLE CLOSTRIDIAL COLLAGENASE

Investigational injectable Clostridial collagenase, followed by postinjection manipulation (extension of the finger to rupture the cord), is a simple office-based procedure that does not require anesthesia [13]. The Clostridial collagenase under investigation is derived from *Clostridium histolyticum* and has well-described collagenolytic properties [13]. The collagenase preparation consists of multiple collagenase subtypes that are not immunologically cross-

reactive, have different specificities, and act synergistically. Delivery of the preparation directly into the cord by injection is intended to lyse collagen and subsequently disrupt the contracted cord (Figure 1) [14].

DUPUYTREN'S CONTRACTURE

First, preclinical studies were designed to assess the collagenolytic properties of Clostridial collagenase and assess the potential for adverse extravasation into adjacent collagen-containing tissues [14,15].

ANIMAL STUDY

For this purpose, a rat tail tendon model was developed, in part because of its resemblance of the human finger, as collagenous structures of the tendon are in close proximity to the neurovascular structures and bone. Using this model, the right sacrocaudalis ventralis lateralis (tail) tendon was exposed in adult male rats and injected with purified Clostridial collagenase (150 units in 10 μ L neutral buffer or 300 units in 20 μ L buffer, n = 7 per group) or a control

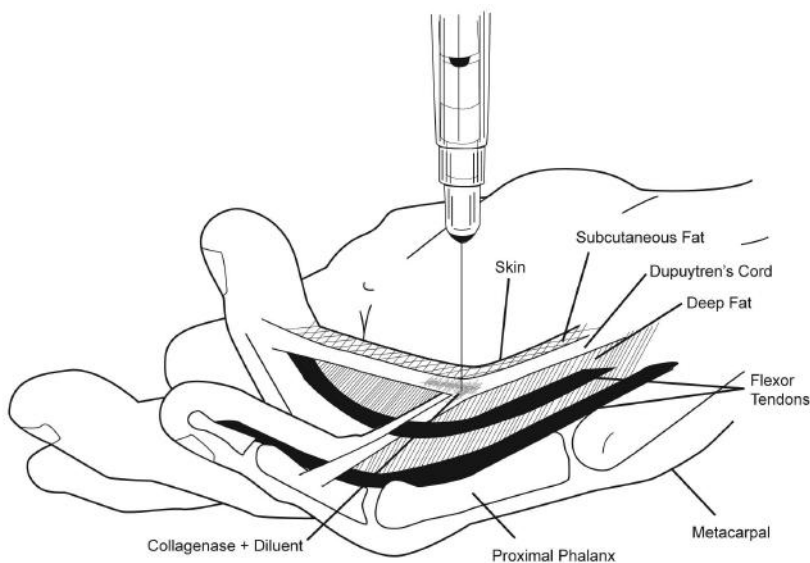


Figure 1. Schematic of Collagenase Injection Procedure.

solution (10 µL of sterile distilled water; n = 7). In each group, 4 animals were euthanized at 1 hour postinjection and 4 animals were euthanized at 24 hours postinjection. A 2-cm portion of each tail (including the injection site) was prepared for sectioning through a process of fixation, decalcification, dehydration, and mounting in paraffin block. Sections were cut, ensuring that both transverse and longitudinal aspects were prepared from each injection-site area. Alternate slides were stained with Masson's trichrome, which renders nuclei stained black; cytoplasm, keratin, and muscle fibers stained red; and collagen stained blue [15].

Tissue prepared from control animals showed intact collagen bundles and adjacent skin and minimal evidence of collagen microtears [15]. Injection-site sections prepared from animals euthanized at 1 hour after injection with 150 units Clostridial collagenase revealed minimal collagen lysis within the tendon, with damage evident in some bundles but not in others. In the animals euthanized 24 hours after injection of 150 units Clostridial collagenase, more extensive collagen lysis was present, with clear evidence of collagen lysis with collagen bundle discontinuity. Similarly, in animals treated with 300 units Clostridial collagenase, collagen lysis was evident at both 1 hour and 24 hours following injection, although lysis was considered more extensive at the latter time point. High magnification examination of samples from the 24-hour time point showed clear evidence of collagen lysis with fibril and bundle discontinuity [15]. Most importantly, in all animals receiving 150 or 300 units Clostridial collagenase, no extravasation of collagenase to adjacent tissues was noted and no microhemorrhage other than that associat-

ed with the surgical procedure was present. All adjacent structures, including ventral artery and vein, nerve bundles, muscle and skin, remained intact and showed normal anatomy. In all cases, the sections prepared from tissue proximal and distal to the injection site also showed normal anatomy [15].

IN VITRO STUDY

An in vitro biomechanical study was next conducted, which showed that Clostridial collagenase injected into Dupuytren's cords obtained from surgical resection could reduce tensile modulus of the cord tissue [14]. Early observation using Dupuytren's cords treated with 3600 units of collagenase revealed a 93% reduction in tensile modulus compared with control tissue (2.16 Mpa versus 33.02 Mpa). In 3 treated cords, complete disruption of the specimen occurred during tensile testing. In additional studies, 20 Dupuytren's cords were surgically removed from patients and randomly assigned to treatment with collagenase (150 units, 300 units, or 600 units) or control buffer. Mechanical testing of tensile modulus was performed 24 hours after treatment during which cords were placed under a constant displacement of 9 mm/s until cord rupture [14]. These studies showed a clear inverse relationship between collagenase dose and decreasing stress. Comparison of these data with previous reports of the average muscle tendon extensor force of each finger suggested that 300 units collagenase was the minimum effective dose sufficient to cause cord rupture by the normal extensor forces of the index, long, ring, and small fingers [14]. Furthermore, histological examination of collagenase-treated cords revealed collagen lysis, which was increasingly apparent with incremental doses of collagenase [14].

PHASE 2 STUDIES

To date, 3 phase 2 studies have examined the efficacy and safety of Clostridial collagenase injections in more than 160 patients with Dupuytren's contracture [16,17]

Pilot Study. Using the results of the in vivo biomechanical study as a basis, an open-label, dose escalation, phase 2, pilot study evaluated 35 patients (32 men and 3 women) with a mean age of 65 years [16]. The primary efficacy end point was correction of deformity to within 0° to 5° of normal (0°) within 30 days of the last injection. The first 6 patients were treated in the dose-escalation phase of the protocol and received single injections of 300, 600, 1200, 2400, 4800, or 9600 units of collagenase. No clinical benefit was observed in these patients [16]. The remaining 29 patients received injections of 10,000 units (0.58 mg) collagenase. Up to 6 repeat injections were

given 4 to 6 weeks apart if the joint angle did not correct to within 0° to 5° of normal. The mean degree of initial joint contracture was 42° ± 13° for MP joints and 52° ± 16° for PIP joints [16]. Thirty of 34 MP joints (88%) and 4 of 9 PIP joints (44%) treated with 10,000 units of collagenase were fully corrected, or improved to within 5° of normal (Figure 2). Repeat injections were required in 15 patients. Overall, recurrence occurred in 3 MP joints 2 years postinjection and 1 PIP joint 3 months postinjection [16].

Study 101. A single-center, randomized, placebo-controlled, double-blind, phase 2a study was subsequently conducted in 49 patients (42 men and 7 women), 36 patients with MP joint contracture and 13 patients with PIP joint contracture [17]. The mean age of patients was 65 years and 64.3 years for patients with MP and PIP joint contrac-

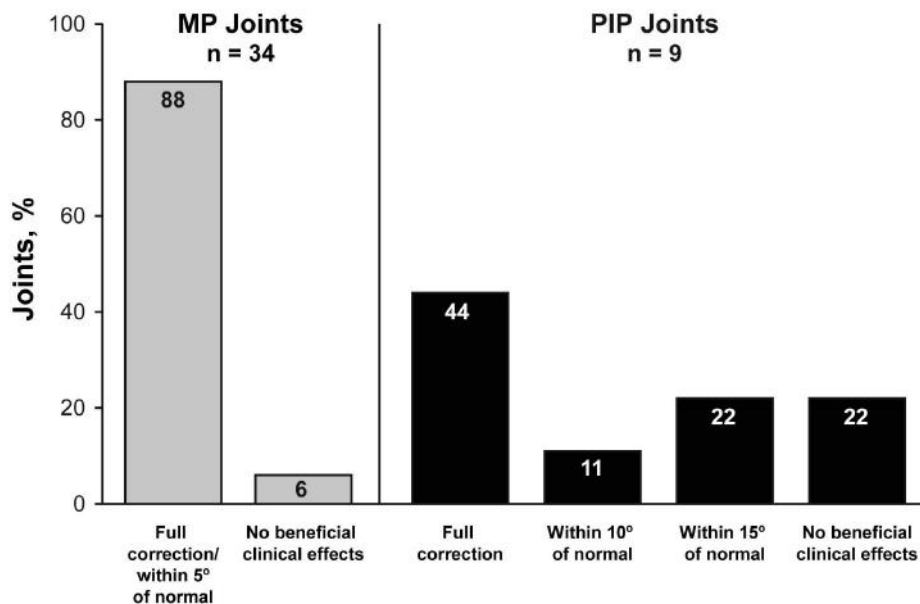


Figure 2. Treatment Outcome in MP and PIP Joints After a Single Collagenase Injection of 10,000 Units in the Dose-Escalation Study.

ture, respectively. The primary efficacy end point was correction of deformity to within 0° to 5° of normal extension (0°) within 30 days of the last injection. Patients not meeting the primary end point after one injection in the double-blind study could receive up to 4 additional injections of 10,000 units (0.58 mg) of collagenase on an optional, open-label basis. The open-label extension was available to all patients, including those randomized to receive placebo during the double-blind phase [17].

In the double-blind study, MP and PIP joints were randomized to receive 10,000 units of collagenase ($n = 18$ and $n = 7$, respectively) or placebo ($n = 18$ and $n = 6$, respectively). The mean baseline contracture of joints before collagenase injections was $44^\circ \pm 17.4^\circ$ for MP joints and $53^\circ \pm 18.7^\circ$ for PIP joints [17]. Overall, more joints with cords treated

with collagenase than placebo achieved correction of deformity to within 0° to 5° of normal and within a shorter time (Figure 3). One month after injection with collagenase, 14 of 18 MP joints (78%) showed correction of contracture to within 0° to 5° of normal compared to 2 of 18 MP joints (11%) after injection with placebo. The 4 patients who did not achieve correction of deformity to within 0° to 5° of normal with the first injection were treated again, and all showed correction of contracture to within 0° to 5° of normal 1 month after the second injection. Of the patients with PIP joint contractures, 5 out of 7 (71%) treated with collagenase and none treated with placebo were corrected to 0° to 5° of normal 1 month post-injection. Flexion and grip strength did not significantly change compared with baseline values in either the MP or PIP treated

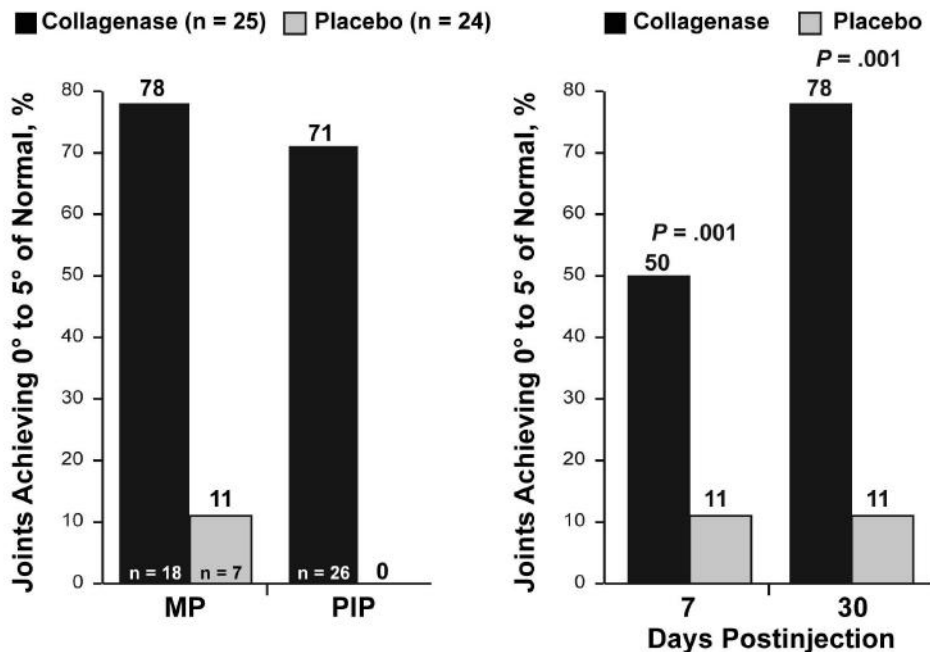


Figure 3. Comparison of Treatment Outcomes in MP and PIP Joints After a Single Injection of Collagenase or Placebo. Achievement of 0° to 5° of Normal (Left) and Time to Achievement of 0° to 5° of Normal (Right).

or placebo groups. Recurrence occurred in 4 MP joints and 4 PIP joints in mean follow-up periods of 4 years and 3.8 years, respectively [17]. Further followup at 5 years showed recurrence in only one additional MP joint.

Study 202. Subsequently, 80 patients (64 men and 16 women) with a mean age of 63.9 years took part in a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response, phase 2b trial conducted at 2 test centers [17]. The objective was to determine if, indeed, 10,000 units (0.58 mg) was the minimum safe and effective dose.

Fifty-five patients had MP joint contractures (mean baseline contracture of $50^\circ \pm 4.9^\circ$) and 25 had PIP joint contractures (mean initial contracture of $49^\circ \pm 9.8^\circ$). Joints were randomized to receive a single injection of 2500 (0.145 mg), 5000 (0.29 mg), or 10,000 (0.58 mg) units collagenase or placebo.

A comparison of dose groups showed that in both MP and PIP joints, the return to normal extension (0° to 5°) was higher in patients who received 10,000 units of collagenase 1 month after injection compared with the lower collagenase doses or placebo (Figure 4). Eighteen of 23 patients (78%)

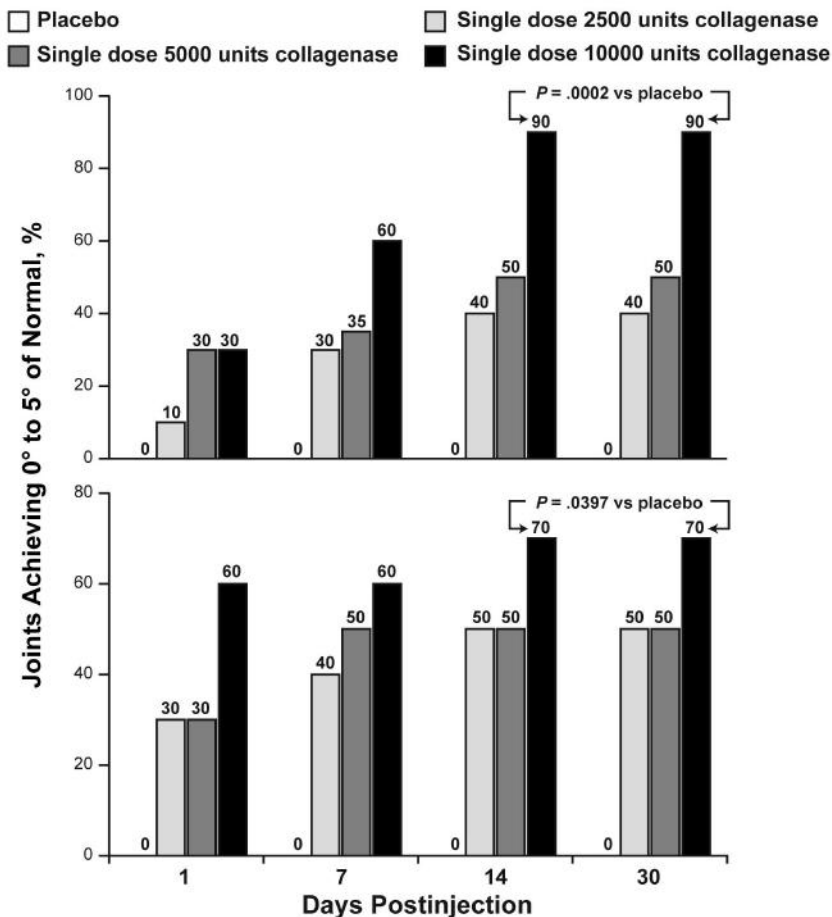


Figure 4. Achievement of 0° to 5° of Normal Stratified by Collagenase Dose and Post-Injection Day for MP (top) and PIP (bottom) Joints.

who received 10,000 units of collagenase responded to normal extension by 1 month compared to 10 of 22 patients (45%) who received 5000 units and 9 of 18 (50%) of patients who received 2500 units. No response was observed in the placebo group [17].

An open-label extension of this study permitted up to 4 additional 10,000-unit collagenase injections. Overall, 59% (22 out of 37) achieved 0° to 5° with retreatment; success was higher in MP joints (66.6%) than PIP joints (46.2%). Recurrence occurred in 1 MP joint and 1 PIP joint after mean follow-up periods of 2 years and 12.5 months, respectively [17]. Further followup at 5 years indicated recurrences in 5 (of 37) MP joints and 4 (of 20) PIP joints.

Safety in Phase 2 Studies. In all 3 phase 2 studies, collagenase injections were well tolerated. Some minor, transient adverse events, such as injection site tenderness, hand ecchymosis and edema, were reported, but all resolved within 6 to 7 weeks (mean time to resolution of 1 to 2 weeks) of the injection. Collagenase injection did not induce an adverse systemic immune reaction, even after repeated administration. Although some patients had detectable serum IgE titers following collagenase injection, no induced allergic reactions were reported.

Summary of Phase 2 Studies. Data from the phase 2 studies showed that Clostridial collagenase injection provides superior clinical success rates compared with placebo injections and has merit as a nonsurgical treatment for patients with Dupuytren's contracture.

PHASE 3 STUDIES

Study 303. Based on the promising data from phase 2 investigations, the efficacy and safety of Clostridial collagenase was assessed in a phase 3 randomized, dou-

ble-blind, placebo-controlled clinical trial (study 303) [18]. This trial included 35 patients with Dupuytren's contracture who were randomized in a 2:1 ratio to receive injections of collagenase (n = 23; 10,000 units (0.58 mg) or placebo (n = 12). In total, 21 patients had affected MP joints and 14 had affected PIP joints: mean baseline joint contracture was 51° for MP joints and 46° for PIP joints. Primary and when, possible, secondary and tertiary joints were identified for each patient, resulting in a total of 55 affected joints. Patients could receive up to 3 injections in the primary joint at 4- to 6-week intervals. Those who achieved correction to 0° to 5° of normal after the first injection were eligible to be re-randomized to further treatment for a secondary or tertiary joint. All patients wore splints at night for 4 months after injection. The primary efficacy end point was a reduction in deformity in the primary joint to within 0° to 5° 30 days after the last injection. [18]. Additional end points included time to clinical success, number of injections required to achieve correction to 0° to 5° of normal, and recurrence (defined return of contracture to $\geq 20^\circ$ in successfully treated joints). Of the 35 randomized patients, 33 completed the double-blind study [18]. In addition, 9 patients were re-randomized after successful treatment of the primary joint: 6 received collagenase and 3 received placebo. One tertiary joint was also treated with collagenase. Overall, 21 of 23 (91%) patients who received collagenase and 0 of 12 (0%) who received placebo for a primary joint achieved 0° to 5° of normal ($P < .001$; Figure 5). Both joint types responded well to collagenase treatment with correction to 0° to 5° of normal attained in 12 of 14 (86%) MP joints, and 9 of 9 (100%) PIP joints. Furthermore, 16 of 23 patients achieved correction to 0° to

5° of normal with a single collagenase injection, whereas 2 patients required 2 injections and 3 patients required 3 injections. Overall, the mean number of injections for correction to 0° to 5° of normal was 1.4, and median time to clinical success was 8 days. Correction to 0° to 5° of normal was also achieved in 5 of 6 (83%) collagenase-treated secondary joints and in the only collagenase-treated tertiary joint [18].

Study 404. Patients in the double-blind study 303 who failed to achieve correction to 0° to 5° of normal, or who had other involved joints of the same or contralateral hand, were eligible to continue treatment in the open-label extension study (study 404) [18]. During this study, patients could receive up to 3 injections of collagenase (10,000 units) in a single joint, with no more than a total of 5 injections across both double-blind and open-label studies. Nine-

teen patients with 35 involved joints were included in the open-label study, including 15 patients who received placebo to either primary or secondary joints in the double-blind phase and 4 patients who failed to achieve clinical success while receiving collagenase during the double-blind study. Clinical end points in the open-label study were the same as those used in the double-blind study. In total, 17 (89.5%) of 19 patients achieved correction to 0° to 5° of normal in at least 1 treated joint [18].

Similar rates of correction to 0° to 5° of normal were achieved in MP and PIP joints [18]. In total 27 of 35 (77%) affected joints were successfully treated, including 14 of 16 (88%) MP joints and 13 of 19 (68%) PIP joints (Figure 5). Importantly, 23 affected joints were successfully treated with a single injection, with response rates similar in MP and PIP joints (Figure 5). The mean num-

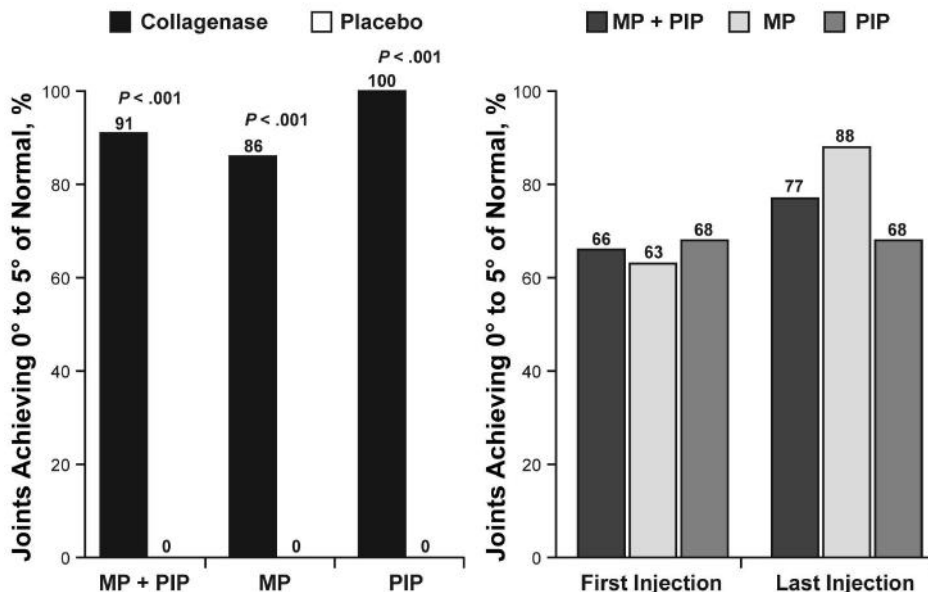


Figure 5. Rates of Achieving 0°-5° of Normal After Multiple Collagenase Injections in Study 303 (Left) and Study 404 (Right).

ber injections required to achieve correction to 0° to 5° of normal was 1.5 for MP joints and 1.3 for PIP joints. In total, throughout the double-blind and open-label studies, a total of 62 affected joints were treated, of which correction to 0° to 5° of normal was achieved in 54 (87%). All patients were subsequently followed for 12 months, and 27 of 54 joints were followed for 2 years. During this period, 4 PIP joints and 1 MP joint showed recurrence of contracture. For the PIP joints, recurrence was 20° and 30° at 12 months and 40° at 24 months [18].

Case Study. In the phase 3 trial, a 70-year-old man with multiple affected joints and bilateral disease was treated. Dupuytren's contracture was present for 25 (left hand) to 30 (right hand) years. Before treatment, right hand MP and PIP joint contractures were 50° and 35° on the ring finger, respec-

tively, and 20° and 50° on the little finger, respectively (Figure 6, right). Before treatment, left hand MP joint contractures were 35° and 30° on the ring and long fingers, respectively (Figure 6, left). In the double-blind portion of the study, the patient received 3 placebo injections, with no benefit. In the open-label phase of the study, he received 4 single 0.58-mg injections of collagenase (minimum of 4-6 weeks between injections): (1) right, ring, MP; (2) right, little, PIP; (3) left, ring, MP; (4) left, long, MP. Each single injection resulted in a corresponding joint correction of 0° of normal (Figure 6, bottom). At his 3-year follow-up visit, all contractures remained corrected (0° of normal). Adverse events included injection site tenderness or itching and minor skin tears, which required no intervention.

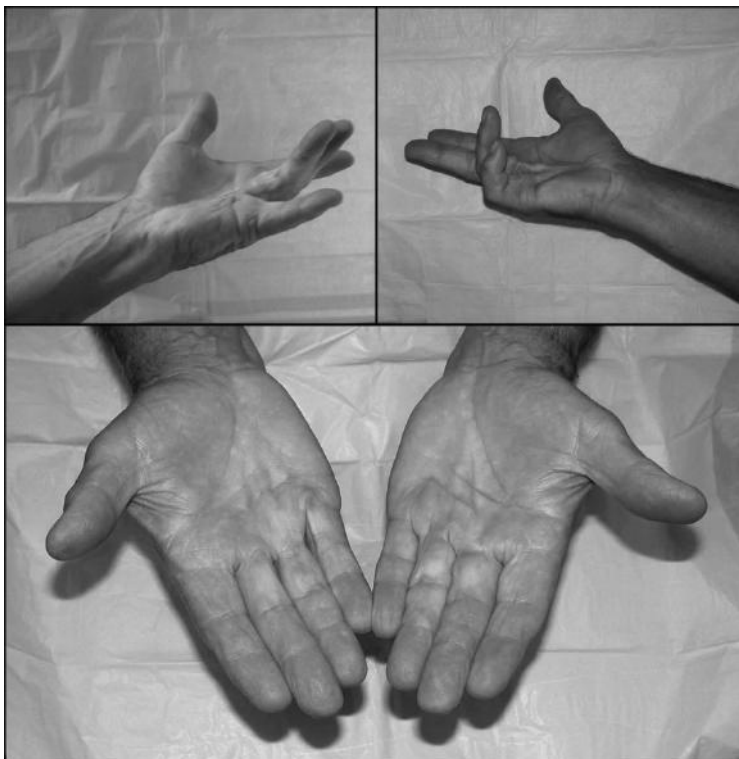


Figure 6. Left hand (left) and right hand (right) before treatment with Clostridial collagenase and both hands after treatment (bottom).

SAFETY/ADVERSE EVENTS

In general, collagenase therapy was well-tolerated in phase 2 and phase 3 clinical studies, with all adverse events graded as mild to moderate and most resolving within about 1 to 3 weeks [16-18]. Injection-site pain, hand ecchymosis and edema were the most frequently reported adverse events in both double-blind and open-label phase 3 studies, with mean times to resolution of 8 to 15 days and 2 to 9 days, respectively. Lymphadenopathy (usually axillary or elbow) was also observed in a minority of patients (approximately one third) in both phase 2 and phase 3 studies.

There were 11 skin lacerations at cord rupture in the phase 3 studies (3 in the double-blind study and 8 in the open-label study) and 3 in the phase 2 studies, with none in occurring in placebo patients. These lacerations occurred primarily in patients who had experienced severe baseline ($>80^\circ$) contracture over many years [17,18]. All lacerations were effectively healed through secondary intent, and did not affect clinical outcome. Finally, no systemic immunological adverse events were reported.

PHASE 3 STUDIES

The clinical development of Clostridial collagenase for the treatment of Dupuytren's contracture was transferred to Auxilium

Pharmaceuticals who moved forward with further clinical research. Two additional phase 3 studies, CORD I (Collagenase Option for Reducing Dupuytren's) and CORD II, were conducted concurrently in the United States and Australia, respectively (Table 1). Joint I and II are 2 additional, open-label, phase 3 studies in about 600 patients.

CORD I and CORD II

In these studies, patients were required to have a minimum 20° of contracture and were randomized using a ratio of 2:1 to receive collagenase (0.58 mg) or placebo. The primary objective of CORD I and CORD II is normalization of the joint to within 0° to 5° of normal (0°) after up to 3 injections of study treatment. Upon completion of a double-blind phase, patients who initially received placebo or who have other affected joints were eligible for enrollment in open-label extension phases, during which, all patients will receive collagenase treatment (Figure 7).

Preliminary data from the double-blind phases of CORD I and CORD II were released (Table 1). (Auxilium press release, June 3, 2008) Importantly, a statistically significant difference was observed in the ability of Clostridial collagenase to meet the primary end point—correction to 0° to 5° of normal after the last injection—

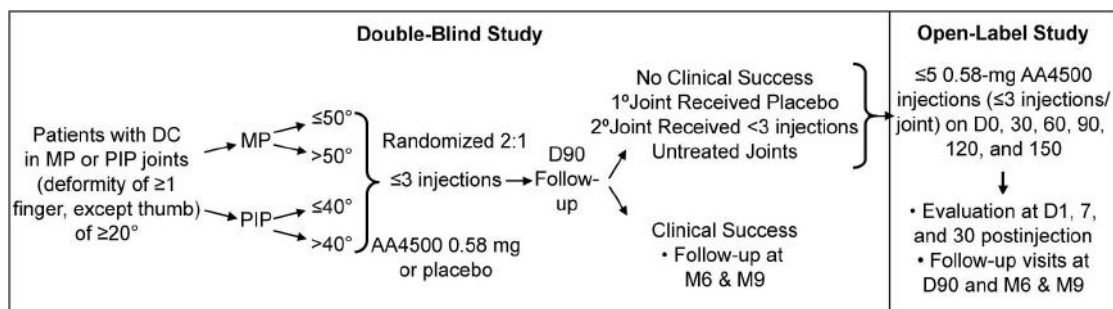


Figure 7. Study Design for CORD I and CORD II studies.

Table 1. Results from the CORD I and CORD II studies.

All data applies to primary joint 30 days after last injection. All comparisons between collagenase and placebo within CORD I and CORD 2 were statistically significant ($P < .001$)

	CORD I		CORD II	
Sites	16 in Unites States		5 in Australia	
MP:PIP joints	2:1		1:1	
	Collagenase	Placebo	Collagenase	Placebo
Evaluable joints, n	203	103	45	21
Joints achieving 0°-5° of normal, % (n/N)	64 (130/203)	6.8 (7/103)	44.4 (20/45)	4.8 (1/21)
Average improvement, % (baseline/after last injection)	79.3 (50.2°/12.2°)	8.6 (19.1°/45.7°)	70.5% (53.2° /16.7°)	13.6 (50.0° /44.3°)
Joints achieving ≥50% reduction in contracture from baseline, % (n/N)	84.7 (172/203)	11.7 (12/103)	77.8 (35/45)	14.3 (3/21)

compared with placebo. Overall, 64% of joints treated with collagenase vs 6.8% treated with placebo ($P < .001$) were corrected to 0° to 5° of normal after the last injection in CORD I. In CORD 2, the rates were 44.4% vs 4.8% ($P < .001$). The most common adverse events reported in CORD I and II were pain, swelling, bruising, and pruritus at the injection site. No systemic allergic reactions were reported. Overall, 7 serious adverse events possibly related to collagenase were reported: 2 confirmed tendon ruptures; 1 pulley ligament injury, 1 complex regional pain syndrome.

SUMMARY OF STUDIES IN DUPUYTREN'S CONTRACTURE

Injectable Clostridial collagenase is a promising, investigational treatment for

patients with Dupuytren's contracture. Dose-ranging, phase 2 clinical trials identified an optimal collagenase dose of 10,000 units (0.58 mg), balancing excellent clinical efficacy outcomes with a favorable tolerability profile. High rates of correction of joint contracture to 0° to 5° of normal after the last injection were attained in both MP and PIP joints, and in patients of all ages, as demonstrated in the phase 3 studies. Encouragingly, clinical efficacy appears to be durable with long-term follow up of patients from the first phase 3 clinical trial, indicating that recurrence rates are low (about 10% for MP joints and about 20% for PIP joints at 5-year follow-up). Adverse events are typically local reactions to the injection, are mild to moderate in severity, and dissipate within 1-3 weeks of injection.

No serious or systemic immunological adverse events have occurred. US Food and Drug Administration approval for Xiaflex was granted in early 2010.

ADHESIVE CAPSULITIS (A NEW XIAFLEX INDICATION)

Adhesive capsulitis or “frozen shoulder” is a condition characterized by progressive limitation in active and passive shoulder movements, frequently accompanied by severe pain [11,19]. Movement is limited particularly in external rotation and abduction and generally occurs in the absence of known shoulder disorders. The prevalence of adhesive capsulitis in the general population is 2% to 3% [11] but is disproportionately elevated in particular patient groups such as those with thyroid disease or diabetes, where prevalence rates of about 10% have been reported [1,11]. Other factors associated with adhesive capsulitis include female gender and age. As many as 70% of patients with adhesive capsulitis are women [19], and the mean age at presentation is about 56 to 59 years [10,20].

During the early stages of the disease, a diffuse glenohumeral synovitis is present, which may lead to reactive capsular fibrosis with hypertrophic, hypervascular synovitis, and scar (collagen) formation as the disease progresses [19]. A role for cytokines has been implicated in the inflammation and fibrosis which occurs in adhesive capsulitis, and transforming growth factor (TGF)- β , platelet-derived growth factor (PDGF) and hepatocyte growth factor have each been identified in capsular biopsy specimens [19]. Interestingly, TGF- α and PDGF have also been implicated in the modified myofibroblast contractility and proliferation that underlies Dupuytren’s contracture [5].

Physiotherapy and mobilization are generally regarded as first-line therapy in early-

stage disease, usually in combination with analgesics or nonsteroidal anti-inflammatory drugs [1]. Intra-articular corticosteroids may be considered in later stage disease; however, injection may have delayed efficacy in patients who were symptomatic for more than 5 months and should be used with caution in patients with diabetes because of their potential to interfere with glucose homeostasis [1,19]. In some patients, surgical arthroscopic capsular release is required, during which the capsular scar is divided using an electrocautery device and motorized shaver [19]. This technique is often required in patients with advanced adhesive capsulitis but is considered demanding and requires appropriate patient selection, anesthesia, and postoperative analgesia for success [19]. The investigators theorized that adhesive capsulitis was another indication for injectable Clostridial collagenase as the collagenous adhesion(s) affecting the capsule might be amenable to lysis. After study in six cadavers to assure the injection technique did not pierce the anterior capsule injection site, two recent phase 2 studies assessed the use of investigational injectable Clostridial collagenase as an effective treatment of adhesive capsulitis. Results are positive for this new indication.

REFERENCES

1. Del Rosso A, Cerinic MM, De Giorgio F, Minari C, Rotella CM, Seghier G. Rheumatological manifestations in diabetes mellitus. *Current Diabetes Reviews*. 2006;2:455-466.
2. Murrell GAC, Francis MJO, Bromley L. The collagen changes of Dupuytren’s contracture. *J Hand Surg [Br]*. 1991;16:263-266.
3. Brickley-Parsons D, Glimcher MJ, Smith RJ, Albin R, Adams JP. Biochemical changes in the collagen of the palmar fascia in pa-

- tients with Dupuytren's disease. *Journal of Bone and Joint Surgery American Volume*. 1981;63:787-797.
4. Murrell GAC, Hueston JT. Aetiology of Dupuytren's contracture. *Aust N Z J Surg*. 1990;60:247-252.
 5. Rayan GM. Dupuytren's disease: Anatomy, pathology, presentation, and treatment. *Journal of Bone and Joint Surgery American Volume*. 2007;89:189-198.
 6. Early PF. Population studies in Dupuytren's contracture. *J Bone Joint Surg Am*. 1962;44B:602-613.
 7. Yost J, Winters T, Fett HC, Sr. Dupuytren's contracture; a statistical study. *Am J Surg*. 1955;90:568-571.
 8. Loos B, Puschkin V, Horch RE. 50 years experience with Dupuytren's contracture in the Erlangen University Hospital--a retrospective analysis of 2919 operated hands from 1956 to 2006. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2007;8:60.
 9. Spring M, Fleck H, Cohen BD. Dupuytren's contracture. Warning of diabetes? *N Y State J Med*. 1970;70:1037-1041.
 10. Balci N, Balci MK, Tuzuner S. Shoulder adhesive capsulitis and shoulder range of motion in type II diabetes mellitus: association with diabetic complications. *Journal of Diabetes Complications*. 1999;13:135-140.
 11. Cakir M, Samanci N, Balci N, Balci MK. Musculoskeletal manifestations in patients with thyroid disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003;59:162-167.
 12. Tubiana R, Leclercq C, Hurst LC, Badalamente MA, Mackin EJ. *Dupuytren's Disease*. London: Martin Dunitz Ltd; 2000.
 13. Hurst LC, Badalamente MA. Nonoperative treatment of Dupuytren's disease. *Hand Clin*. 1999;15:97-107.
 14. Starkweather KD, Lattuga S, Hurst LC, et al. Collagenase in the treatment of Dupuytren's disease: an in vitro study. *J Hand Surg [Am]*. 1996;21:490-495.
 15. Badalamente MA, Hurst LC. Enzyme injection as a nonoperative treatment for Dupuytren's disease. *Drug Delivery*. 1996;3:35-40.
 16. Badalamente MA, Hurst LC. Enzyme injection as nonsurgical treatment of Dupuytren's disease. *J Hand Surg [Am]*. 2000;25:629-636. doi:10.1053/jhsu.2000.6918.
 17. Badalamente MA, Hurst LC, Hentz VR. Collagen as a clinical target: nonoperative treatment of Dupuytren's disease. *J Hand Surg [Am]*. 2002;27:788-798.
 18. Badalamente MA, Hurst LC. Efficacy and safety of injectable mixed collagenase subtypes in the treatment of Dupuytren's contracture. *J Hand Surg [Am]*. 2007;32:767-774.
 19. Hannafin JA, Chiaia TA. Adhesive capsulitis. A treatment approach. *Clin Orthop*. 2000;95-109.
 20. Pal B, Anderson J, Dick WC, Griffiths ID. Limitation of joint mobility and shoulder capsulitis in insulin- and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Br J Rheumatol*. 1986;25:147-151.
 21. Badalamente M, Wang E. Enzymatic capsulotomy for adhesive capsulitis: Collagenase injection therapy. Presented at: American Academy of Orthopaedic Surgeons 73rd Annual Meeting; March 22-26, 2006; Chicago, IL.

COLLAGENASE TREATMENT FOR DUPUYTREN DISEASE

Lawrence C. Hurst, Marie A. Badalamente, Phillip Guillen, Kerri Kulovitz

Department of Orthopaedics, State University of New York at Stony Brook

Corresponding author:

Lawrence C. Hurst, Dept. Orthopaedics, HSC, T18, Room 020, Stony Brook, NY 11794-8181 USA, Lawrence
Tel: 631-444-3145 – Email: hurst@stonybrookmedicine.edu

SUMMARY

Collagenase Clostridium Histolyticum (CCH) development began at Stony Brook University in 1991 with FDA approval in 2010. The senior author has treated 855 patients with Dupuytren contracture since 2010. CCH treatment was done for 472 Dupuytren patients. The 4 step extension procedure was routinely used during the finger extension procedures (manipulations) at 24, 48 or 72 hours. Simultaneous two dose treatments were also done and found to be safe and effective. DIP joints, “Y”, crow foot”, “Super Y” and thumb cords have been treated. Adverse events are minor (skin tears 18-20%). Contracture recurrence does occur. Patient satisfaction was excellent.

Keywords: Dupuytren’s disease, Dupuytren’s contracture, Enzymatic fasciotomy, collagenase, CCH (collagenase clostridium histolyticum)

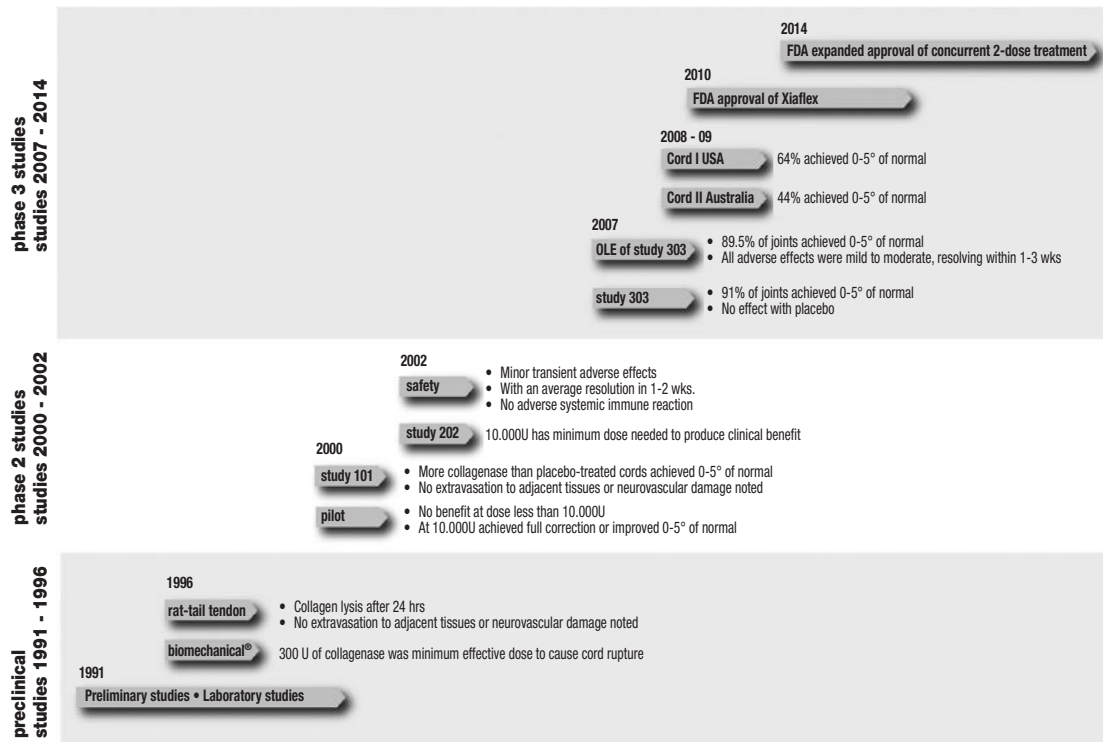
INTRODUCTION

The history of collagenase development for the treatment Dupuytren disease at the University at Stony Brook is presented in Table 1. After FDA approval in February 2010, Collagenase Clostridium Histolyticum (CCH) injection for Dupuytren was launched in the USA as Xiaflex in March 2010. [1] In March 2011 the EMA issued their approval for Xiaflex to be sold in Europe by Pfizer, Inc. as Xiapex. In 2014 Swedish Orphan Biovitrium (SOBI) took over the sale of Xiapex in Europe. In 2012 Actelion Pharmaceuticals Ltd became primarily responsible for sales of CCH in Australia, Canada, Mexico, and Brazil. In March 2011, Auxilium, Inc. made an agreement under which Asahi Kasei Pharma received exclusive rights to develop and

market CCH in Japan. After the required testing and applications were completed for the Japanese Ministry of Health & Welfare, CCH was launched in Japan in September 2015. Endo International purchased Auxilium and took over the sales of CCH in the USA in 2015. Since approval in the USA, CCH has been injected more than 118,000 times for patients in the United States with Dupuytren contracture.

Since 2010, the senior author has treated 855 patients with Dupuytren’s disease. Those patients with palmar nodules only [323 (38%)] have been treated with observation alone while those patients with Dupuytren cords [472 (55%)] have been treated with Collagenase Clostridium Histolyticum (CCH). In addition, patients with cords and special circumstances like defi-

Tabella 1. Timeline for the development of injectable collagenase clostridium histolyticum (CCH) for the treatment of Dupuytren disease.



cit scarred skin after surgical recurrence of Dupuytren contracture or nodules associated with trigger fingers [60 (7%)] have been treated with open traditional surgery. In the research studies the senior author treated an additional 257 patients with Collagenase Clostridium Histolyticum (CCH). Since 2010 753 clinical injections have been done in 472 patients. Fifty-six patients have received double doses concurrently. Therefore, the total number of Dupuytren patients (research + clinical) treated with Collagenase Clostridium Histolyticum (CCH) was 729. Counting patients who received more than one injection, the total number of injections exceeds 1,100. The total number of patients treated clinically (CCH + surgery) since 2010 was 532.

INJECTION AND INJECTION TECHNIQUE [2]

Since 2010 the Collagenase Clostridium Histolyticum (CCH) injection treatment has also been extended to allow the successful treatment of many Dupuytren cord types and cord combinations with a single dose. In addition, the efficacy of using two doses of CCH at the same time in a hand with multiple cords or simultaneous MP and PIP contractures has been studied [3]. The simultaneous use of two doses of CCH was found to be as safe and as effective as single dose treatments and added to the FDA approved CCH label. Thus, the simultaneous injection of two CCH doses has become standard in appropriate cases. In the author's series, 56 patients have been suc-

cessfully treated with two CCH doses given simultaneously in separate cords or joints in the same hand.

Whether one or two doses are given, it is standard practice to inject each dose in multiple aliquots after determining precise target points in the Dupuytren cords. The target points are determined by careful palpation of cords. In recurrent cases after previous fasciectomy, the possibility of bowstrung flexor tendons due to pulley rupture should be carefully assessed so that flexor tendons are not misidentified as a Dupuytren cord.

INJECTION TECHNIQUE

In general, aliquots of the drug are injected in a longitudinal pattern along the cord but extremely thick cords require a transverse pattern of drug aliquot injections.

Ideally, injections are placed in the parts of the cord that are maximally separate from the flexor tendon sheath and in areas where the skin is not adherent to the cord and avoid placing injections in recurrent cords

located under skin grafts. CCH injections should be done while the involved pronated digit is gently held in maximum extension by an assistant to keep the cord on tension. Also injecting CCH without stopping anticoagulants has been carried out successfully but this has not been documented by prospective studies. It is critical that the aliquots are placed in the cord and do not extravasate into the surrounding tissues.

MANIPULATION AND SEDATION

Since 2010 a Four Step Extension procedure (manipulation procedure) has been employed (Figure 1). This extension procedure has been done under buffered 1% lidocaine local field blocks. In patients with significant medical comorbidities or unusually high anxiety the injection and the extension procedures can be done under IV sedation with the assistance of an anesthesiologist. Sedation has been carried out in 49 patients who had CCH injections and during the finger extension procedures 24

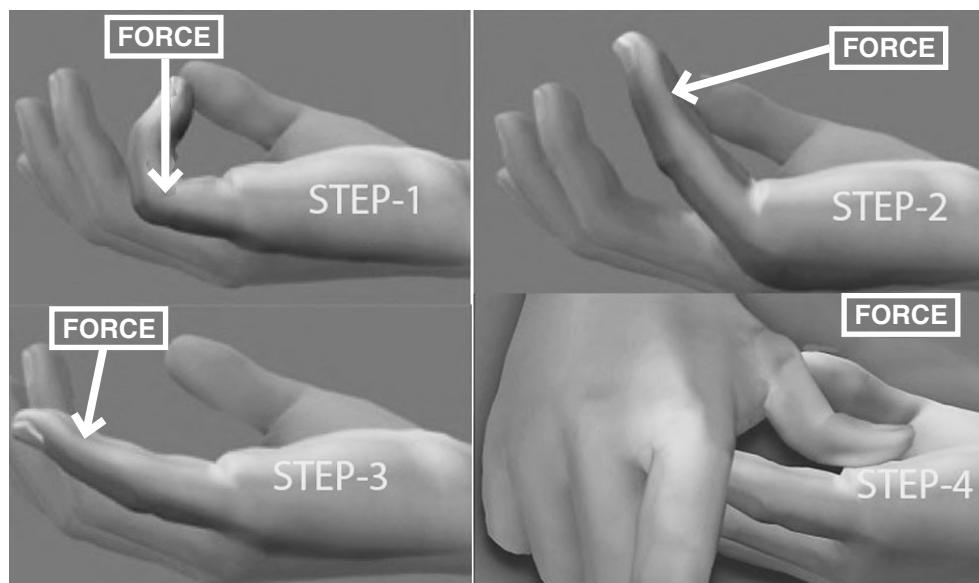


Figure 1. Four step finger extension procedure.

hours later. Since 2010 the extension procedure has typically been done 24 hours after the injection. However, the timing of the finger extension procedure can occur at 24, 48 and 72 hours with equally successful results and no additional adverse events [4]. Delayed manipulation at various time intervals has been successful in the senior author's practice.

CORD TYPES

Cord types that have been treated included: Central cords causing isolated MP FC (34%), Central cords causing isolated PIP FC, (14%) which are frequently caused by abductor digiti minimi (ADM) cords. Central cords also cause combined MP & PIP flexion contractures. **"Y" cords** (combined central & natatory) occur in 10-15%. **"Crow foot"** cords (central cord and two natatory cords causing three adjacent MP flexion contractures (Figure 2), **"Super Y"** Cords (central palmar cord over 4th ray with natatory cords to the third and fourth fingers are all uncommon combinations but have been successfully treated with a single CCH injection. These **complex cords** require careful aliquot target placement.

Troublesome, often recurrent, PIP contractures [5] caused by Dupuytren cords in conjunction with stiff collateral ligaments, volar plates, and attenuated extensor mechanisms have been treated by combining CCH with Digit Widget (a dynamic finger extension apparatus) application. Highly complex combinations of these more common combined cords have also been treated (Figure 3). Thin cords in adjacent fingers have also been successfully treated with a single dose in which half the dose was used in one cord and half in the adjacent finger. Commissural cords causing first web contractures and **thumb radial cords** (Figure 4) (approximately 4%) causing adduction contractures have also been successfully treated. The complex combination of commissural and radial thumb cords' geometric relationships that can cause closure of the web space or MP thumb contracture or both, depend on cord structure and, most importantly, on thumb position. The thumb manipulation maneuver involves maximizing thumb/index web extension and abducting the thumb and then applying pressure against the commissural cord. This may require an assistant to help maintain the open web



Figure 2. Crow foot cord.

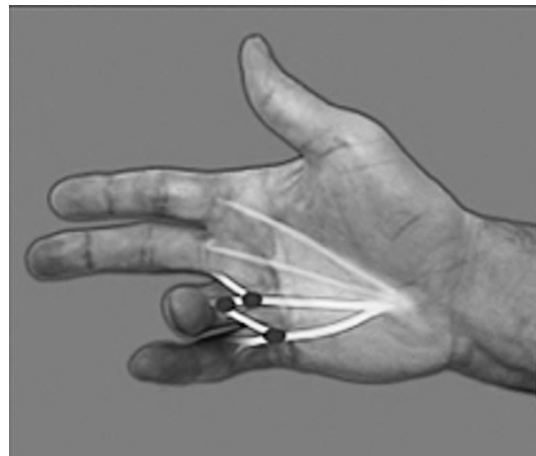


Figure 3. Complex multiple cord combination.

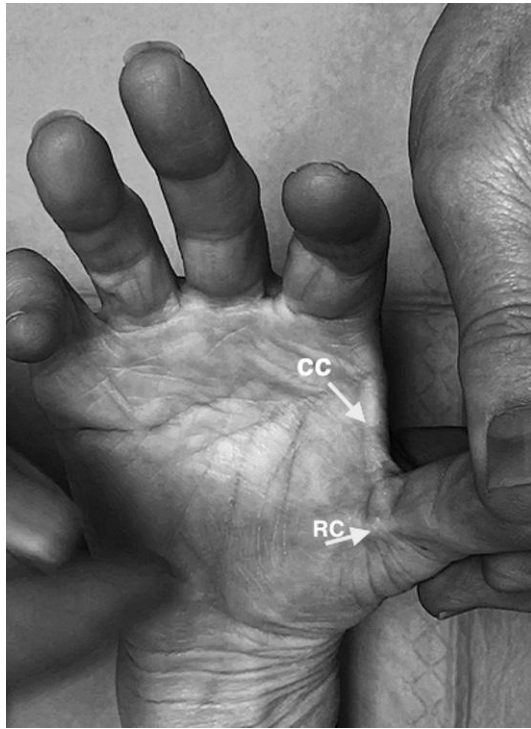


Figure 4. Commissural and radial cord of the thumb.

while the surgeon pushes the commissural cord towards the index CMC joint. In addition, lateral cords causing DIP contractures have been routinely treated successfully with CCH. These lateral cords can sometimes cause combined PIP and DIP contractures. It should be noted that in the US and Europe treating the thumb and DIP joints are “off label” use. The efficacy of treating Dupuytren nodules is also under investigation.

RESULTS & COMPLICATIONS

Since FDA approval, the senior author has done 753 injections in 472 patients. The finger extension procedure (finger manipulation) of the primary joint achieved full extension in 90% of the cases. The MP contractures improved on average by 91% (46o) and PIP contractures improved on av-

erage 73% (38o). The routine local block anesthesia for the finger extension procedures has improved the results significantly. In this series of 753 injections, repeat injections were done 226 times. Rarely were these injections done for incomplete release after the primary injection or for recurrence. The majority of repeat injections were done for contractures in other fingers or the opposite hand. The adverse events seen after injection of collagenase have been generally minor and easy to manage. Almost all patients have had time-limited bruising and swelling of the injected hand. Skin tears have occurred in 18-20%. However, the majority are tiny, 6mm by 3mm, on average (largest 15mm by 10mm). Skin tears can be minimized by a gentle finger extension procedure and by avoiding pressure or tension directly on blood blisters. Tears were treated with an open palm technique and healed spontaneously in 1 to 2 weeks. Three patients have had allergic-type reactions. One patient had hives (urticaria) that resolved in three days without treatment. One patient had hives successfully treated with one 50 mg. Diphenhydramine (Benadryl) injection. One patient had hand and wrist swelling treated successfully with three days of oral Diphenhydramine 25 mg. 4x/day. One flexor tendon injury was seen.

RECURRENCE

Follow-up of the patients indicates that recurrence does occur. Follow-up in clinical patients is difficult because patients rarely return after the six week visit. The Phase III CORD I study documented the recurrence at five years.⁵ Recurrence is not an issue because it can be successfully treated with collagenase. All patients are told that Dupuytren Disease cannot be cured and that recurrence can happen regardless of the

type of treatment. Patient satisfaction with collagenase has been outstanding. Patients have routinely returned for treatment of the opposite hand or other fingers.

REFERENCES

1. Hurst LC, Badalamente MA, Hentz VR, et al. Injectable collagenase clostridium histolyticum for Dupuytren's contracture. *N Engl J Med*. 2009;361(10):968-979.
2. Meals RA, Hentz VR. Technical tips for collagenase injection treatment for Dupuytren contracture. *J Hand Surg Am* 2014; 39:1195-1201.
3. Coleman S, Gilpin D, Kapan FTD, Houston A, Kaufma, GJ, Cohen BM, Jones N, Tursi JP. Efficacy and safety of concurrent collagenase clostridium histolyticum injections for multiple Dupuytren contractures. *J Hand Surg Am* 2014; 39:57-64.
4. Mickelson DT, Noland SS, Watt AJ, Kollitz KM, Vedder NB, Huang JI. Prospective randomized controlled trial comparing 1-versus 7-day manipulation following collagenase injection for Dupuytren contracture. *Hand Surg Am* 2014; 39: 1933-1941.
5. Badalamente MA, Hurst LC, Benhaim P, Bohen BM. Efficacy and safety of collagenase clostridium histolyticum in the treatment of proximal interphalangeal joints in Dupuytren contractures: combined analysis of 4 phase 3 clinical trials. *Hand Surg Am* 2015; 40: 975-983.
6. Peimer CA, Blazar P, Coleman S, Kaplan FTD, Smith T, Lindau T. Dupuytren contracture recurrence following treatment with collagenase clostridium histolyticum (cordless [collagenase option for reduction of Dupuytren long-term evaluation of safety study]: 5-year data. *Hand Surg Am* 2015; 40: 1597-1605.

IL TRATTAMENTO POST-OPERATORIO DELLA FASCIOTOMIA ENZIMATICA PER LA CONTRATTURA DI DUPUYTREN: L'ESPERIENZA DELLA U.O.C. DI CHIRURGIA DELLA MANO DEL GRUPPO MULTIMEDICA

Simone Seppi, Elena Marta Mancon, Stefania Paparo, Rossella Pagliaro, Chiara Parolo, Giorgio Pajardi

U.O.C di Chirurgia della Mano, Ospedale San Giuseppe, IRCCS Multimedica Milano, Direttore Prof Giorgio Pajardi

Referente:

Simone Seppi – Via Milanese 300 – Sesto San Giovanni (Mi) – 0224209622 – simone.seppi@gmail.com

POST-OPERATIVE TREATMENT AFTER ENZYMATIC FASCIECTOMY FOR DUPUYTREN'S DISEASE: EXPERIENCE OF HAND SURGERY UNIT OF MULTIMEDICA GROUP

SINTESI

L'infiltrazione di collagenasi di *Clostridium histolyticum* è un trattamento mini-invasivo per il Morbo di Dupuytren che si è imposto, negli ultimi anni, negli USA e in Europa come alternativa al classico intervento di aponevrectomia selettiva.

Come a seguito di ogni intervento chirurgico a carico dell'arto superiore viene ampiamente consigliata la riabilitazione, anche nel post operatorio della fasciotomia enzimatica sarà importante prendere in carico il paziente. I sintomi che i pazienti possono mostrare sono svariati, tra cui: edema, dolore, presenza di ematoma, lacerazione cutanea, il tutto con conseguente rigidità articolare. Sarà, soprattutto in questi casi, fondamentale una precoce presa in carico dal servizio riabilitativo per ottimizzare e velocizzare il risultato terapeutico.

L'obiettivo di questo articolo sarà quello di mostrare il nostro approccio nel trattamento post operatorio della fasciotomia enzimatica per la cura del morbo di Dupuytren.

Parole chiave: Morbo di Dupuytren, collagenasi, tutore, riabilitazione

SUMMARY

Clostridium histolyticum collagenase injection is a minimally invasive treatment for Dupuytren's disease that emerged in the last few years in USA and in Europe as effective alternative to established treatment. Upper limb surgical operation need specific rehabilitation and for this new technique is the same. Oedema, pain, hematoma, skin laceration and joint's stiffness are some of the principal complications that can occur. It is really important to take charge of these local side effects as soon as possible to have better results.

The aim of the article is to show our rehabilitation approach after enzymatic fasciotomy for Dupuytren's disease.

Keywords: Dupuytren's disease, Collagenase, Splint, Rehabilitation

INTRODUZIONE

Il morbo di Dupuytren è una malattia benigna e progressiva dell'aponeurosi palmare, una membrana presente nel palmo della mano. Nei pazienti affetti si verifica un progressivo ispessimento di tale struttura e con il progredire della malattia si evidenzia la formazione di noduli e corde che limitano progressivamente l'estensione delle dita, fino ad arrivare nei casi più gravi, ad una situazione di completa chiusura delle stesse. L'intervento chirurgico per la contrattura di Dupuytren, nelle sue numerose tecniche descritte, considerato sino ad oggi il *gold standard* di trattamento mostra però numerose implicazioni e complicanze come la lunga convalescenza, associata ad un trattamento riabilitativo impegnativo, lesioni iatrogene nervose o tendinee, lunghi tempi di guarigione delle ferite, ematomi, e sofferenza cutanea. Gli interventi sui casi di recidiva (41 - 54% a 5 anni) sono associati a maggior incidenza di complicanze [1;12;13]. Inoltre alcuni pazienti non sono candidabili all'intervento, considerando le problematiche anestesilogiche o i benefici ottenibili a fronte di rischi e complicanze. Alla luce di ciò negli ultimi anni va progressivamente diffondendosi l'utilizzo della fa-

sciотomia enzimatica mediante collagenasi (Xiapex®), una nuova molecola composta da due enzimi, ottenuti dal *Clostridium histolyticum*, che agisce degradando la corda di questo morbo [2;4;5;6;7;8].

Come a seguito di ogni intervento chirurgico a carico dell'arto superiore viene ampiamente consigliata la riabilitazione, anche nel post operatorio della fasciotomia enzimatica sarà importante prendere in carico il paziente. I sintomi che i pazienti possono mostrare sono svariati, tra cui: edema, dolore, presenza di ematoma, lacerazione cutanea, il tutto con conseguente rigidità articolare [3;4;5;9;11]. Sarà, soprattutto in questi casi, fondamentale una precoce presa in carico dal servizio riabilitativo per ottimizzare e velocizzare il risultato terapeutico.

L'obiettivo di questo lavoro sarà quello di mostrare il nostro approccio nel trattamento post operatorio della fasciotomia enzimatica per la cura del morbo di Dupuytren.

MATERIALI E METODI

Dal 2011 ad oggi sono stati trattati con collagenasi, presso la nostra UOC di Chirurgia della Mano, 950 pazienti affetti da questa patologia, ai quali è stato somministrato

un mirato protocollo riabilitativo volto ad evitare l'insorgenza di complicanze e conseguente *discomfort* da parte del paziente. I pazienti trattati sono stati valutati periodicamente tramite la misurazione dei gradi articolari (ROM), la rilevazione della *Visual Analogic Scale* e tramite screening fotografico.

Il programma riabilitativo post operatorio consiste nella somministrazione di 4 sedute di riabilitazione specialistica a cadenza settimanale e nel confezionamento di tutori in materiale termoplastico su misura del paziente.

DISCUSSIONE

Il protocollo da noi seguito, in accordo con le linee guida internazionali, si sviluppa principalmente in 2 fasi. La prima quella nell'immediato post operatorio con il confezionamento del tutore e una seconda fase riabilitativa.

Dopo la trazione, il paziente viene inviato nel Reparto di Riabilitazione della Mano dove il Terapista confeziona un tutore circolare antibrachio-metacarpale statico (Fig.1) con polso a 0°, e tramite una paletta volare il segmento trattato viene posizionato in sindattilia con il dito vicino nella massima estensione tollerata, da aumentare progressivamente durante le sedute di riabilitazione.

Il paziente verrà quindi istruito su come gestire la mano operata nelle successive 24 ore, stimolando l'integrazione della stessa nelle attività leggere della vita quotidiana senza sovraccarichi e promuovendo l'utilizzo del ghiaccio come presidio antiedema. Il giorno successivo all'intervento viene effettuata la prima seduta di riabilitazione ai fini di valutare la mano operata a 24 ore dall'intervento, controllare l'eventuale medicazione, educare il paziente alla gestione



Figura 1. Tutore circolare antibrachiodigitale statico.

di eventuale edema o ematoma residuo insegnando esercizi dedicati, stretching, crioterapia, bendaggio elastocompressivo (Fig. 2-3-4).

Le sedute previste sono quattro a cadenza settimanale per il monitoraggio del paziente e la modifica degli esercizi o del tutore, con l'obiettivo di raggiungere un risultato ottimale in termini di estensione del segmento trattato e ripristino della completa funzionalità.

Ci teniamo a ricordare che nelle prime 3 settimane è consigliato un approccio *soft* sia per quanto riguarda la posizione nel tutore che per lo stretching e le AVQ. È ampiamente dimostrato che l'eccessivo stress dal punto di vista dei tessuti nelle prime 3 settimane post intervento è dannoso e può innescare meccanismi infiammatori antigenici tali da dover aumentare il numero delle sedute riabilitative [1;4;10;13].

La seconda seduta si svolge dopo la medicazione: viene impostato il trattamento della cicatrice e dei tessuti molli del palmo



Figura 2. Esercizi di scorrimento tendineo.



Figure 3-4. Stretching articolare e bendaggio elastocompressivo di tipo linfatico.

della mano con massaggio manuale coadiuvato da crema all'arnica a scopo antinfiammatorio. Il massaggio è consigliato sia in caso di rottura cutanea, quindi in presenza di un vero e proprio tessuto cicatriziale, che in presenza di una continuità cutanea con l'obiettivo di ammorbidire il tessuto prima della mobilizzazione. Si confeziona compressione in elastomero (Fig. 5) a posologia notturna da posizionare sotto il tutore. L'applicazione dell'elastomero è consigliata sia per mantenere elastico il trofismo

cicatriziale sia per andare ad ammorbidire la zona trattata. Ci sono evidenze scientifiche [3;11;12] che dimostrano la presenza di tessuto patologico infiltrante la cute, quindi potrebbe trovare indicazione questo tipo di trattamento sia in pazienti senza rottura cutanea a seguito di trazione che come trattamento pre infiltrazione associato a paraffino terapia e massaggio manuale. Si proseguono gli esercizi per il mantenimento o il recupero del ROM di tutte le articolazioni coinvolte.

Se indicato dal chirurgo, viene modificato il tutore aggiungendo una trazione dinamica pro estensione dell'articolazione da trattare (Fig. 6).

Le sedute successive sono finalizzate a monitorare l'eventuale trazione aggiunta al tutore e l'evoluzione del ROM guadagnato.

La posologia del tutore, salvo eccezioni, sarà notturna e mantenuta per i quattro mesi successivi all'intervento.

CONCLUSIONI

Nella letteratura scientifica vengono riportati numerosi studi sull'efficacia della riabilitazione per la presa in carico completa dei pazienti affetti dal morbo di Dupuytren [1;4;10;13]. Il confezionamento del tutore in materiale termoplastico, realizzato su misura del paziente immediatamente in seguito alla procedura di trazione, è consigliato e dimostrato da numerosi autori [1;10;12;13]. Il costante monitoraggio nell'evoluzione clinica e la precoce presa in carico riabilitativa è fondamentale nel nostro protocollo clinico al fine di gestire le complicanze che possono insorgere a seguito della trazione.

È inoltre dimostrato come la presa in carico riabilitativa a seguito del trattamento del morbo di Dupuytren con fasciotomia enzimatica mediante collagenasi (Xiapex®) sia molto più breve (4 sedute), rispetto alla pratica chirurgica classica che richiede minimo 20 sedute riabilitative.

In conclusione possiamo affermare che, in base alla nostra esperienza clinica sui pazienti trattati, la presa in carico riabilitativa precoce riduce il tempo di recupero, riduce la possibilità di incorrere in complicanze e riduce il tempo di rientro nelle AVQ.

BIBLIOGRAFIA

1. Evans R (2011) Therapeutic Management of Dupuytren's Contracture, Rehabilitation of Hand and Upper Extremity, 6th Edition, Mosby Elsevier.
2. Gilpin D, Coleman S, Hall S, Houston A, Karrasch J, Jones N (2010) Injectable Collagenase Clostridium Histolyticum: A new nonsurgical treatment for Dupuytren's disease, J Hand Sur 35(12): 2027-2038.
3. Mackin EJ and Skirven TM. Hand therapy. In: Tubiana R, Leclercq C, Hurst LC, Badalamente MA, Mackin EJ, eds (2000) Dupuytren's Disease, 251-63. Martin Dunitz Ltd, London.



Figure 5-6. Compressione con elastomero e Tutore dinamico.

4. Pajardi G, Parolo C, Cavalli E, Ponti V (2013) Collagenasi: Report preliminare, Riv Chir Mano, Vol 50 (1).
5. Badalamente MA, Hurst LC (2007) Efficacy and safety of injectable mixed collagenase subtypes in the treatment of Dupuytren's contracture. J Hand Surg Am 32(6):767-774.
6. Bulstrode NW, Jemec B and Smith PJ (2005) The complications of Dupuytren's contracture surgery. J Hand Surg; 30:5.
7. Watt AJ, Curtin CM, Hentz VR (2010) Collagenase injection as nonsurgical treatment of Dupuytren's disease: 8-year follow-up. J Hand Surg Am 35(4):534-539.
8. Thomas A, Bayat A (2010) The emerging role of Clostridium histolyticum collagenase in the treatment of Dupuytren disease. Therap Clin Risk Manag 6:557-572 .
9. Peimer CA, Blazar P, Coleman S, Thomas F, Kaplan D, Smith T, Tursi JP, Cohen B, Kaufman GJ, Lindau T (2013) Dupuytren contracture relapse following treatment with collagenase Clostridium histolyticum (CORDLESS Study): 3-year data. J Hand Surg 38(1):12-22.
10. Engstrand C, Krevers B, Kvist J (2015) Factors Affecting functional recovery after surgery and hand therapy in patient with Dupuytren's disease, J Hand Therapy, 28 (3), 255-260.
11. Rodriguez J, Becker G, Ball C, Zhang W, Giele H, Hobby J, Pratt A, Davis T (2015) Surgery for Dupuytren's contracture of the finger, Cocrain Database Syst Rev.
12. Warwick D, Pajardi G (2015) Dupuytren's Disease, Fessh Instructional Coursr, CG Ed Medico Scientifiche.
13. Berto GM, Filistad E, Menegari A. Malattia di Dupuytren, Pajardi G (2014) Chirurgia e riabilitazione della mano, 337-352, Piccin.

LA CORDOTOMIA ENZIMATICA PER IL TRATTAMENTO DEL MORBO DI DUPUYTREN: DETTAGLI DI TECNICA

Giorgio Pajardi, Chiara Parolo, Elisa Rosanda, Raffaella Russo, Giulietta Proserpio
U.O.C. di Chirurgia della Mano, Ospedale San Giuseppe, IRCCS Multimedica Milano

Referente:

Giorgio Pajardi – Via San Vittore, 12 – 20123 Milano – Tel. 33546340373 – Email: g.pajardi@centrostudimano.it

ENZYME FASCIOTOMY FOR DUPUYTREN DISEASE: TIPS AND TRIKS

SINTESI

L'applicazione di collagenasi su un ampio numero di pazienti, dal 2010 ad oggi più di 900 casi trattati, ci ha permesso di elaborare un protocollo di trattamento meno rigido e "tailor made" sul singolo caso. Questo ci ha portato progressivamente ad un miglioramento dei nostri risultati. Analizziamo punto per punto dettagli di tecnica nelle diverse fasi: preparazione, infiltrazione, trazione e trattamento riabilitativo.

Parole chiave: Collagenasi, Xiapex, Cordotomia, Dupuytren, contrattura

SUMMARY

From 2010 to now-days we have treated with collagenase more than 900 patients affected by Dupuytren contracture and we set a new technique "tailor made" on every single case. Thanks to this we are obtaining better results. We discuss tips and tricks regarding preparation of the drug, infiltration, traction and rehabilitative treatment.

Keywords: Collagenase, Xiapex, cordotomy, Dupuytren, contracture

INTRODUZIONE

Xiapex® è una nuova molecola composta da due enzimi di collagenasi in un rapporto di massa fisso 1:1: la collagenasi di *Clostridium* di Classe I (AUX-I) e la collagenasi di *Clostridium* di Classe II (AUX-II) che vengono isolate e purificate mediante fermentazione del batterio *Clostridium histolyticum*. Xiapex nasce per il trattamento della contrattura digitale di Pazienti affetti da Morbo di Dupuytren con corda palpabili.

Studi off-label sono in corso per il trattamento dei noduli e per la contemporanea somministrazione del farmaco in più cordoni digitali contemporaneamente.

Descriviamo i dettagli di tecnica delle due fasi, iniezione e manipolazione, che abbiamo messo a punto sulla base dell'esperienza acquisita nel corso degli studi clinici italiani pre-approvazione del trattamento da parte dell'AIFA (point X, compassionevole e Aspire) e che abbiamo perfezionato

durante la successiva pratica clinica per un totale di 950 pazienti dal 2010 ad oggi.

Tali suggerimenti vorrebbero integrare, ma in nessun modo sostituirsi alle indicazioni dettate dalle regole di prescrizione ed utilizzo del farmaco determinate da AIFA e dall'azienda produttrice e distributrice.

Inizialmente la tecnica d'infiltrazione prevedeva un solo raggio e una sola articolazione con limitati gradi di flessione (MF compresa tra 20 e 50 gradi e IFP compresa tra 15 e 45 gradi). L'indicazione si è progressivamente estesa a casi più complessi con interessamento pluridigitale e multilivello senza limitazione in gradi della contrattura trattabile.

Decidiamo di escludere dall'indicazione al trattamento i noduli palmari con assenza di deficit in estensione, i casi recidivi dopo aponeurectomia dove la flessione digitale è causata dalla sola rigidità articolare o retrazione cutanea in assenza di cordone retramente palpabile.

I suggerimenti includono, per la fase di infiltrazione: modalità di preparazione ed estrazione dell'enzima ricostituito dal flaconcino, tecniche di iniezione multipoint e multilevel, l'analisi pre infiltrazione dei cordoni con identificazione dei punti target di inoculazione del farmaco, scelta della direzione di introduzione dell'ago, controllo in sicurezza della posizione dell'ago al fine del raggiungimento di un risultato più completo, duraturo ed ottimale. Per la fase di trazione analizziamo: tipo di anestesia, manovra di trazione e distensione, modalità di gestione delle lacerazioni cutanee, protocollo post operatorio.

MATERIALI E METODI

Il Paziente viene istruito nel mese precedente il trattamento ad una idratazione profonda della cute poiché abbiamo notato una

minore incidenza di lacerazioni cutanee se il palmo viene trattato preventivamente. In casi selezionati con indurimento e pliche palmari retratte suggeriamo sedute di paraffina pre trattamento. La dose prevista è di 0.58 mg per iniezione. Il protocollo approvato prevede il trattamento di una corda alla volta e la possibilità di ritrattare la medesima localizzazione o corde adiacenti dopo 30 giorni dalla prima somministrazione.

Il farmaco deve essere ricostituito prima dell'utilizzo. La quantità di diluente per la ricostituzione varia a seconda dell'articolazione da trattare (IFP o MF).

Il farmaco, sotto forma di polvere sterile, nella quantità di 0.9 mg, potrà essere ricostituito utilizzando il diluente sterile contenuto nella confezione e costituito da 2 mM di cloruro di calcio in cloruro di sodio USP allo 0.9%. (0.03% di cloruro di calcio in 0.9 % di cloruro di sodio USP). La confezione contenente il farmaco e il diluente deve essere conservata ad una temperatura di 2-8°C e rimossa dal frigorifero e conservata a temperatura ambiente (20-25°C) per almeno 15 minuti e per non più di un ora prima della ricostituzione. Una volta diluita la soluzione deve essere limpida. In caso di presenza di torbidità il farmaco non sarà ritenuto idoneo e sicuro alla somministrazione. Una volta ricostituito Xiapex potrà essere conservato a temperatura ambiente per massimo 1 ora o in frigorifero (2-8°C) sino a 4 ore. Se refrigerato prima di essere iniettata la soluzione dovrà essere tenuta a temperatura ambiente per circa 15 minuti.

L'esperienza ci ha portato ad utilizziamo al massimo una fiala intera di farmaco per seduta (0,9 mg di polvere farmacologica diluita con 0,39 ml di solvente) che viene inoculata in più cordoni aponeurotici e a più livelli (MULTICORD e MULTILEVEL) nei punti prescelti per l'iniezione. Massima

cura deve essere posta all'identificazione delle corde a "y" delle corde "commissurali", dei punti di massimo effetto "corda d'arco" (punti ideali per l'iniezione), delle zone di massima aderenza della cute al tessuto aponeurotico patologico (che vanno evitate). Ogni corda e punto vengono disegnati (Fig. 1, 2). Si suggerisce di infiltrare le nodularità lungo la corda in più direzioni al fine di ottenere una maggiore diffusione del farmaco e una dissoluzione conseguente del tessuto patologico (es: nodulo distale alla MF del 5° dito nella corda dell'abducente). La manovra di flessione attiva del dito permette di verificare il corretto posizionamento dell'ago nel cordone al di fuori della corda tendinea.

L'applicazione dermica locale di un anestetico (Emla) non ha mostrato evidenti vantaggi nella riduzione del dolore durante la manovra di infiltrazione.

Il farmaco deve essere somministrato con cautela nei pazienti affetti da disordini della coagulazione o che assumono anticoagulanti. Si raccomanda una sospensione della terapia anticoagulante (ad esclusione dell'assunzione di 150 mg di ASA al giorno) almeno 7 giorni prima di ricevere l'iniezione. La medesima attenzione deve essere posta in caso di assunzione di an-



Figura 1. Corde e punti di infiltrazione (freccie).

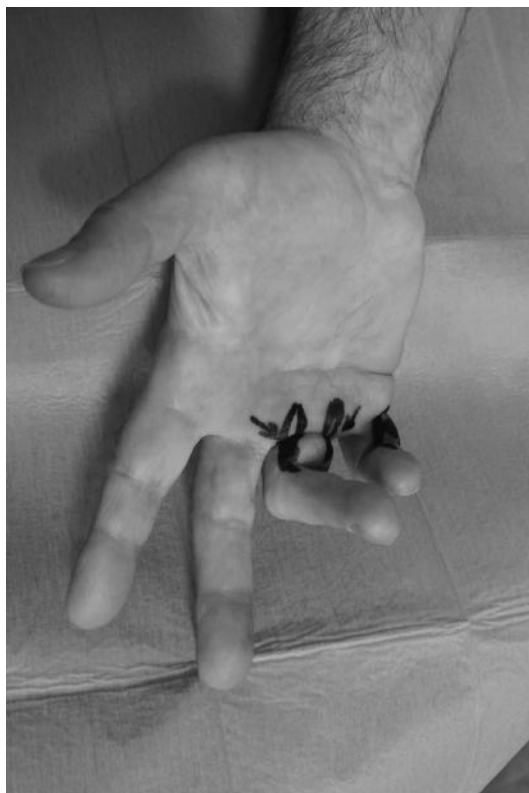


Figura 2. Corde e punti di infiltrazione (freccie).

tibiotici fluorochinoloni entro 14 giorni dalla somministrazione della collagenasi. È controindicato l'utilizzo del farmaco in gravidanza e nei pazienti con ipersensibilità alla collagenasi agli eccipienti.

Dopo 24 ore viene eseguita la trazione in sala operatoria in anestesia locale (effettuata al fine di una riduzione del dolore post trazione) e sedazione profonda con Propofol ev secondo il peso corporeo. Reputiamo che la sedazione sia necessaria per ottenere una completa analgesia e conseguente rilascio muscolare del paziente ai fini di una trazione veramente efficace secondo la tecnica di seguito descritta.

La tecnica di trazione prevede una trazione graduale e progressiva delle singole corde palmo digitali al fine di indurre la rottura

delle stesse, in scarico di tendini flessori (distensione della IFP a MF flesse) e una manovra di distensione completa dell'aponeurosi palmare con rilascio diffuso della retrazione (Fig. 3). In caso di persistenza di ombelicate cutanee eseguiamo al termine della trazione interruzione delle connessioni con ago percutaneo tangenzialmente alla cute. Il post operatorio che prevede tutore notturno per 4 mesi associato a protocollo riabilitativo per la risoluzione dell'edema ed il recupero dell'AROM (circa 4 sedute con cadenza settimanale). Il tutore da statico dorsale e dinamico quando indicato è stato sostituito da protocollo in un tutore palmare di spinta progressiva con elastomero a contatto con la cute: il tutore così formato garantisce da una parte una spinta di correzione della rigidità residua senza costituire un fattore pro infiammatorio come si è dimostrato il tutore dinamico con leva dorsale, soprattutto nel mese post trattamento in cui può residuare uno stato flogistico locale. Viene permesso un graduale e immediato uso della mano con esclusione dei carichi per 21 giorni.

DISCUSSIONE

Il trattamento con la collagenasi per il Morbo di Dupuytren vede come obiettivi: l'estensione completa del raggio interessato, lo scioglimento della maggior parte del tessuto aponeurotico patologico, nei casi di presenza di indurimento palmare diffuso la distensione globale dell'aponeurosi palmare, la diminuzione del traumatismo cutaneo.

Rimangono tuttavia da risolvere le seguenti problematiche non risolvibili con la collagenasi: la rigidità residua e la presenza di ombelicate cutanee.

Per quanto concerne le ombelicate cutanee vengono risolte con interruzione ad ago dopo la trazione. Per quanto riguarda la rigidità in parte viene risolta con tutori notturni post operatori. Nei casi in cui persiste tale rigidità può essere proposto un intervento di artrolisi anteriore che solo n° 2 pazienti hanno richiesto per una retrazione residua della IFP di un 5° dito a - 30° e - 40 gradi di estensione. La restante parte, anche nei casi con deficit di estensione residuo si è dichiarata soddisfatta o molto soddisfatti del risultato ottenuto. Con l'incremento



Figura 3.
Manovre di rottura del cordone e distensione dell'aponeurosi

della dose abbiamo osservato in alcuni casi una maggiore incidenza ed entità di alcuni eventi avversi minori (edema, dolore locale, ecchimosi) che possono però essere limitati e contenuti da una attenzione minuziosa della profondità di infiltrazione (mai inferiore ai 3 mm dalla cute).

CONCLUSIONI

La collagenasi può ad oggi definirsi il trattamento di scelta per il Morbo di Dupuytren, con risultati comparabili alla chirurgia a fronte di un indubbio vantaggio legato al più rapido recupero e alla minore invasività, solo se estendiamo l'indicazione a tutti i gradi di retrazione, ai casi multi livello e multi corda. Tale finalità è perseguibile solo mediante un incremento della dose di farmaco per seduta. Indipendentemente dal tasso di recidiva della collagenasi, i cui dettagli esulano dalla discussione di questo lavoro, i risultati immediati raggiunti sono migliorati progressivamente ed i pazienti si sono dichiarati nel 98% soddisfatti o molto soddisfatti del trattamento.

BIBLIOGRAFIA

- Badalamente MA, Hurst LC (2007) Efficacy and safety of injectable mixed collagenase subtypes in the treatment of Dupuytren's contracture. *J Hand Surg Am* 32(6):767-774.
- Badalamente MA, Hurst LC (1996) Enzyme injection as a non-operative treatment for Dupuytren's disease. *Drug Deliv* 3:35-40.
- Bainbridge C, Gerber RA, Szczypa PP, Smith T, Kushner H, Cohen B, Hellio Le Graverand-Gastineau MP (2012) Efficacy of collagenase in patients who did and did not have previous hand surgery for Dupuytren's contracture. *J Plast Surg Hand Surg* 46(3-4):177-183.
- Bulstrode NW, Jemec B and Smith PJ. The complications of Dupuytren's contracture surgery. *J Hand Surg.* 2005;30:5.
- Canale ST (2003) *Campbell's Operative Orthopaedics*, vol 4, 10th edn.
- Foissac R, Camuzard O, Dumas P, Dumontier C, Chignon-Sicard B (2013) Treatment of Dupuytren's contracture by collagenase injection. *Chir Main* 32(4):199-205.
- Foucher G, Cornil C, and Lenoble E. Open palm technique for Dupuytren's disease. A five-year follow-up. *Ann Chir Main Memb Super.* 1992;11(5):362-6.
- Gilpin D, Coleman S, Hall S, Houston A, Karasch J, Jones N (2010) Injectable collagenase *Clostridium histolyticum*: a new nonsurgical treatment for Dupuytren's disease. *J Hand Surg Am* 35(12):2027-2038.
- Hurst LC, Badalamente MA, Hentz VR, Hotchkiss RN, Kaplan FT, Meals RA, Smith TM, Rodzvilla J, CORD I Study Group (2009) Injectable collagenase *Clostridium histolyticum* for Dupuytren's contracture. *N Engl J Med* 361(10):968-979.
- Kono T. Purification and partial characterization of collagenolytic enzymes from *Clostridium histolyticum*. *Biochem.* 1968;7(3):1106-14.
- Kruger-Sayn M, Porzberg G, Paschmeyer HD. Does the open-palm technique in Dupuytren's disease lead to longer periods of treatment and work disability? A retrospective study. *Hand chirurgie Mikrochirurgie Plastische Chirurgie.* 1998;30(4):269-71.
- Mackin EJ and Byron PM. Postoperative management. In: McFarlane RM, McGrouther DA, and Flint MH, eds. *Dupuytren's Disease Biology and Treatment*. Volume 5. Edinburgh, London, Melbourne, and New York: Churchill Livingstone; 1990:368-76.
- Mackin EJ and Skirven TM. Hand therapy. In: Tubiana R, Leclercq C, Hurst LC, Badalamente MA, Mackin EJ, eds. *Dupuytren's Disease* 2000:251-63. Martin Dunitz Ltd, London.
- Mäkelä EA, Jaroma H, Harju A, et al. Dupuytren's contracture: the long-term results after day surgery. *J Hand Surg [Br].* 1991;16(3):272-4.
- Mandl I, Keller S and Manahn J. Multiplicity of *Clostridium histolyticum* collagenases. *Biochem* 1964;3(11):1737-41.
- Maravic M, Landais P. Dupuytren's disease in France--1831 to 2001--from descrip-

- tion to economic burden. *J Hand Surg [Br]*. 2005;30(5):484-87.
- Peimer CA, Blazar P, Coleman S, Thomas F, Kaplan D, Smith T, Tursi JP, Cohen B, Kaufman GJ, Lindau T (2013) Dupuytren contracture relapse following treatment with collagenase *Clostridium histolyticum* (CORDLESS Study): 3-year data. *J Hand Surg* 38(1):12-22.
- Rayan GM (2007) Dupuytren's disease: anatomy, pathology, presentation, and treatment. *J Bone Joint Surg Am* 89(1):189-198
3. Shaw RB Jr, Chong AK, Zhang A, Hentz VR, Chang J (2007) Dupuytren's disease: history, diagnosis, and treatment. *Plast Reconstr Surg* 120(3):44-54
4. Smith AC (1991) Diagnosis and indications for surgical treatment.
- Rodrigo JJ, Niebauer JJ, Brown RL, Doyle JR. Treatment of Dupuytren's contracture. Long term results after fasciotomy and fascial excision. *J Bone Joint Surg Am*. 1976;58:380-87.
- Skoff HD. The Surgical Treatment of Dupuytren's ontracture: A Synthesis of Techniques. *Plast & Reconstructive Surgery*. 2004;113(2):540-44.
- Thomas A, Bayat A (2010) The emerging role of *Clostridium histolyticum* collagenase in the treatment of Dupuytren disease. *Therap Clin Risk Manag* 6:557-572.
- Tonkin MA, Burke FD, Varian JP. Dupuytren's contracture: a comparative study of fasciotomy and dermofasciotomy in one hundred patients. *J Hand Surg [Br]*. 1984;9(2):156-62.
- Tubiana R. Surgical Treatment. In: *The Hand*. W.B. Saunders. 1999:451-83.
- Vos-Scheperkeuter GH, van Suylichem PTR, Vonk MWA, et al. Histochemical analysis of the role of Class I and Class II *Clostridium histolyticum* collagenase in the degradation of rat pancreatic extracellular matrix for islet isolation. *Cell ransplant*. 1997;6:403-12.
- Watt AJ, Curtin CM, Hentz VR (2010) Collagenase injection as nonsurgical treatment of Dupuytren's disease: 8-year follow-up. *J Hand Surg Am* 35(4):534-539
- Witthaut J, Jones G, Skrepnik N, Kushner H, Houston A, Lindau TR (2013) Efficacy and safety of collagenase *Clostridium histolyticum* injection for Dupuytren contracture: short-term results from 2 open-label studies. *J Hand Surg Am* 38(1):2-11
- Wolters GH, Vos-Scheperkeuter GH, Lin HC and van Schilfgaarde R. Different roles of class I and class II *Clostridium Histolyticum* collagenase in rat pancreatic islet isolation. *Diabetes*. 1995;44:227-33.

EVOLUZIONE DELLE IDEE NEL TRATTAMENTO DEL MORBO DI DUPUYTREN

Piero Di Giuseppe

Azienda Ospedaliera di Legnano, Ospedale di Magenta, Via Al Donatore di Sangue, 50
20013 Magenta (MI)

Referente:

Via Giuseppe Frua, 15 – 20146 Milano – Tel. 0245476409 – Email chirurgiadellamano@fastwebnet.it

EVOLUTION IN DUPUYTREN'S CONTRACTURE TREATMENT

SINTESI

Il trattamento del M. di Dupuytren ha una finalità funzionale e l'intervento chirurgico si imposta sulla base delle caratteristiche individuali e del quadro clinico obiettivo. Un corretto bilanciamento tra prevenzione delle recidive e delle complicanze si può sintetizzare nel concetto di radicalità selettiva. I principi restano validi ma le tecniche si evolvono. Negli anni 90 la mia tecnica preferita considerava incisioni spezzate, aponeurorectomia selettiva e chiusura cutanea primaria. In seguito ho modificato l'approccio alla fasciectomia e ho adottato la chiusura parziale (palmo aperto o nido d'ape) decisa alla fine dell'intervento in base alle condizioni del singolo caso. Infine i quadri di rigidità articolare secondaria, spesso di recidiva in pazienti con diatesi marcata, hanno occupato la mia attenzione e ho adottato la Tecnica di Estensione Continua modificata (TEC Selettiva). Negli ultimi anni la fasciotomia enzimatica con collagenasi ha progressivamente sostituito la chirurgia tradizionale che viene riservata oggi a casi complessi.

Parole chiave: Malattia di Dupuytren, Trattamento chirurgico

SUMMARY

Treatment of Dupuytren's contracture has a functional purpose and surgery is set on the basis of individual characteristics and the clinical objective picture. A proper balance between the prevention of recurrences and complications can be summed up in the concept of selective radicalism. The principles remain valid but the techniques evolve. In the 90's my favourite technique considered broken incisions, selective fasciectomy and primary skin closure. Later I changed the approach to fasciectomy and I adopted the partial closure (open palm or honeycomb) decided at the end of the intervention according to the conditions of the individual case. Finally secondary stiffness of the PIP joint, often recurrences in patients with diathesis, have occupied my attention and I adopted a modified continuous extension technique (Selective TEC). In recent years collagenase fasciotomy has gradually replaced traditional surgery that is given today in complex cases.

Keywords: Dupuytren's contracture, Surgical treatment

INTRODUZIONE

Il trattamento della Malattia di Dupuytren (MdD) ha lo scopo di recuperare la funzionalità della mano mediante la correzione della contrattura in flessione delle dita, tenendo però conto della tendenza della malattia alla progressione (estensione) e alla recidiva [1-3]. L'esigenza di radicalità necessaria a questo scopo deve essere bilanciata con la necessità di limitare il rischio di complicanze. Potremmo in sintesi dire che il trattamento ha finalità funzionali e si ispira ad un principio di radicalità selettiva.

La mia esperienza si basa su 1161 casi trattati tra il 1990 ed il 2015. In questo arco di tempo, come illustrerò, ho modificato più volte le tecniche chirurgiche alla ricerca del miglior equilibrio tra radicalità e selettività, in altri termini tra prevenzione delle recidive e delle complicanze.

Nei primi anni 90 cercavo una standardizzazione del trattamento in base al quadro clinico, inteso come condizioni del paziente (diatesi, familiarità, ecc.) e della mano (distribuzione trasversale intesa come dita coinvolte, e longitudinale intesa come grado di contrattura) sviluppando uno "schema mentale" di inquadramento finalizzato alla elaborazione di un programma di trattamento il più possibile personalizzato. Per guidare e registrare questi elementi ho elaborato una scheda nosologica di semplice compilazione basata su quella proposta dal Comitato della FESSH per la M. di Dupuytren a Rotterdam nel 1982 [4].

MATERIALI E METODI

LA SCELTA DELLA TECNICA CHIRURGICA

Nel pianificare l'intervento si considerano tre tempi consecutivi e interdipendenti:

1. le incisioni cutanee, 2. il trattamento dell'aponeurosi, 3. il tipo di chiusura cutanea.

La decisione fondamentale riguarda il trattamento dell'aponeurosi, e da questo deriva la scelta della incisione cutanea ed il tipo di chiusura che ne consegue.

L'**aponeurosi** può essere trattata mediante aponeurotomia o fasciotomia (interruzione), oppure aponeurectomia o fasciectomia (escissione) o, infine, dermofasciectomia (asportazione in blocco dell'aponeurosi con la cute) [7,8,9,13].

Il trattamento più diffuso e consolidato è la aponeurectomia, che può a sua volta essere distinta in selettiva (limitata, regionale) o radicale (estesa, allargata). La aponeurotomia può essere praticata a cielo aperto (Dupuytren, 1832), a cielo chiuso (Cooper, 1822), con plastica a zeta (Watson, 1984), con innesto (McGregor, 1985) [7,10]. La fasciotomia si pratica in genere come intervento palliativo per motivi igienici in soggetti defedati, oppure come tempo preparatorio alla aponeurectomia (distensione della cute e fasci vascolo-nervosi). Alcuni reumatologi francesi hanno proposto la fasciotomia percutanea con ago (PNF), come trattamento elettivo, effettuata con metodiche diverse, con indicazioni precise (meglio se limitata al palmo, per esempio). Tale tecnica ancora oggi è molto discussa e diffusa anche se comporta un alto indice di recidive. La dermo fasciectomia, indicata nelle recidive e nei giovani con diatesi marcata, utilizza preferibilmente innesti di cute totale e si applica prevalentemente nelle dita [1,8,11-13].

La **scelta dell'incisione** è condizionata anche da elementi locali quali la distribuzione della malattia definita dal disegno delle corde e noduli, la "mappa delle lesioni", [14] specialmente alle dita. La misurazione del

grado di contrattura ha dato origine a classificazioni come quelle di M. Iselin e di R. Tubiana [15].

Analizzeremo le caratteristiche di alcune incisioni, quelle che ho più frequentemente utilizzato, per esemplificare il ragionamento che porta alla scelta individuale. Si tratta di incisioni spezzate, che prevedono la riparazione della perdita di sostanza che si evidenzia dopo la distensione delle dita mediante lembi cutanei di rotazione o avanzamento.

Le incisioni spezzate hanno alcune caratteristiche comuni: richiedono lo scollamento di lembi e lasciano cicatrici trasversali od oblique, si disegnano secondo l'asse principale della malattia, e si spezzano a livello delle pliche di flessione, danno una ampia luce operatoria permettendo la asportazione del tessuto patologico in condizioni di sicurezza [9,10,16,17]. Prevedono in genere la chiusura primaria, o la interposizione di innesti cutanei. L'inconveniente principale sta nella vitalità dei lembi nei casi con invasione cutanea importante e in soggetti a rischio (diabetici, fumatori, ecc.).

Le incisioni di questo tipo più note sono la plastica a zeta multipla di Iselin, la plastica a Y-V secondo Palmen (identificata spesso con la incisione di Brunner, a zig-zag), e la incisione di Skoog, che comprende le prime due nella parte digitale.

Nella scelta tra queste tre incisioni considero alcuni elementi fondamentali:

1. la distribuzione o estensione trasversale (numero di dita colpite)
2. il grado di contrattura in flessione delle dita e conseguente perdita di sostanza cutanea evidenziata dopo la aponeurectomia
3. il coinvolgimento cutaneo: forme aponeurotiche, tipiche dell'anziano, le più semplici o forme cutanee, le più comu-

ni, più insidiose, presenti nei soggetti giovani o con diatesi marcata, identificate già nel 1892 da Fasquelle nella sua classificazione clinica.

Se si tratta di singolo raggio o due dita lontane sono da preferire le incisioni di Iselin o Palmen.

La scelta fra plastica a zeta o plastica a Y-V si fa tenendo conto della quantità di cute necessaria per colmare la perdita di sostanza, quindi dal grado di contrattura, in quanto la zeta offre più disponibilità di cute rispetto alla Y-V. Più importante ancora è il grado di coinvolgimento cutaneo in quanto i lembi della plastica Y-V sono più sicuri della plastica a zeta. È importante anche avvertire il paziente sulla possibilità di una sofferenza marginale o di un apice di un lembo e spiegare che questa evenienza non altera in alcun modo il risultato e neppure il decorso del programma riabilitativo ma soltanto ritarda la cicatrizzazione completa delle ferite di una o due settimane.

La **incisione di Palmen** è semplice e sicura, e in fase di chiusura permette di applicare la tecnica del nido d'ape di Bedeschi, anche se quando possibile la chiusura primaria premette un buon guadagno di cute in lunghezza con lembi ben vitali che rendono più agevole l'inizio immediato della mobilità delle dita. Questa incisione permette un certo grado di adattabilità del disegno.

La **plastica a zeta** di Iselin [15] trova indicazione elettiva in forme mono digitali o costituisce la porzione digitale delle incisioni di Skoog, Tubiana, Vigliani-Rodighero, ecc. Indicata preferibilmente nei casi con scarso coinvolgimento cutaneo (forme aponeurotiche di Fasquelle), in presenza di cute elastica disponibile per la agevole rotazione dei lembi. La presenza di una "falce" cutanea rappresenta l'indicazione tipica.

Trova miglior indicazione la **incisione di Skoog** [9] quando ci sono più dita interessa-

te oppure due raggi vicini; raramente viene utilizzata per un dito singolo, a meno che si tratti di soggetti giovani o con diatesi marcata che presentano cordoni palmari ad altri raggi. Bisogna ricordare che se la contrattura è principalmente alla MF si determina tensione sulla ferita palmare e richiede in tal caso il palmo aperto o un innesto di cute. Alle dita è meglio utilizzare le plastiche a zeta disegnate in modo da lasciare la cicatrice trasversale in corrispondenza delle pliche di flessione palmo-digitale o IFP. Il vantaggio della incisione di Skoog è quello di poter disegnare le incisioni in modo mirato sulla mappa delle lesioni, soprattutto quando esiste una ampia distribuzione trasversale, limitando l'area da scollare (Fig. 1). I lembi a base commissurale distale sembrerebbero a rischio ma non abbiamo mai osservato sofferenza di questi lembi.

La **chiusura cutanea** può avvenire per sutura diretta dei lembi delle plastiche o delle incisioni, mediante l'applicazione di innesti di cute o l'impiego di lembi locali oppure per epitelizzazione spontanea di parti di incisioni lasciate aperte [18]. La scelta potrà essere aprioristica (come nella tecnica di McCash e di Bedeschi o la dermofasciectomia di Hueston o la aponeurectomia segmentaria di Gonzalez) [16,19,20] oppure decisa alla fine dell'intervento e determinata dalle condizioni della cute, la qualità dell'emostasi, la tensione sulle linee di sutura. Di certo sappiamo, sulla base dell'esperienza derivata dalla tecnica di McCash e di Bedeschi, che le parti lasciate aperte guariscono molto bene in 2-3 settimane e non interferiscono con la riabilitazione post-operatoria. Condizione necessaria è che le perdite di sostanza siano di dimensioni limitate e ben poste (diametro principale trasversale, non attraversare pliche di flessione). Sappiamo anche che la tensione sulle linee di sutura comporta il rischio di

sofferenza dei lembi, di deiscenza della ferita chirurgica e di cicatrizzazione ipertrofica. Infine Hueston ci ha insegnato che sulla cute innestata non compaiono recidive.

La valutazione accurata delle caratteristiche del quadro clinico (gravità) e del soggetto (diatesi), al fine di porre una indicazione operatoria personalizzata, offre le migliori garanzie di risultati soddisfacenti per il paziente ed il chirurgo. È infatti l'equilibrio fra radicalità e selettività della dissezione, ricorrendo caso per caso alla miglior combinazione fra scelta dell'incisione, trattamento dell'aponeurosi e chiusura cutanea, la caratteristica principale del trattamento chirurgico del Dupuytren.

Questa impostazione di base del trattamento chirurgico resta per me valida anche se ho modificato alcune indicazioni e dettagli di tecnica.

La mia "tecnica preferita" nei primi anni 90 era la aponeurectomia selettiva mediante incisioni spezzate e chiusura primaria mediante sutura o innesto. Dal 1996 ho apportato alcune modifiche significative ispirate principalmente da McFarlane e Bedeschi. McFarlane distingueva una asportazione delle corde al palmo molto selettiva in quanto una recidiva locale non comporta in genere una contrattura di interesse funzionale da una asportazione più radicale a livello delle dita dove una recidiva comporta spesso una contrattura e il suo trattamento chirurgico risulta più difficoltoso e rischioso.

Ho applicato questo approccio per diversi anni ottenendo buoni risultati in termini di contenimento delle recidive ma alcuni pazienti, quelli con "diatesi fibrosa" con tendenza a cicatrizzazione ipertrofica, manifestavano rigidità secondaria e in qualche caso una contrattura cicatriziale di difficile risoluzione. Questa osservazione mi ha portato a estendere la selettività della fasciectomia anche alle dita.

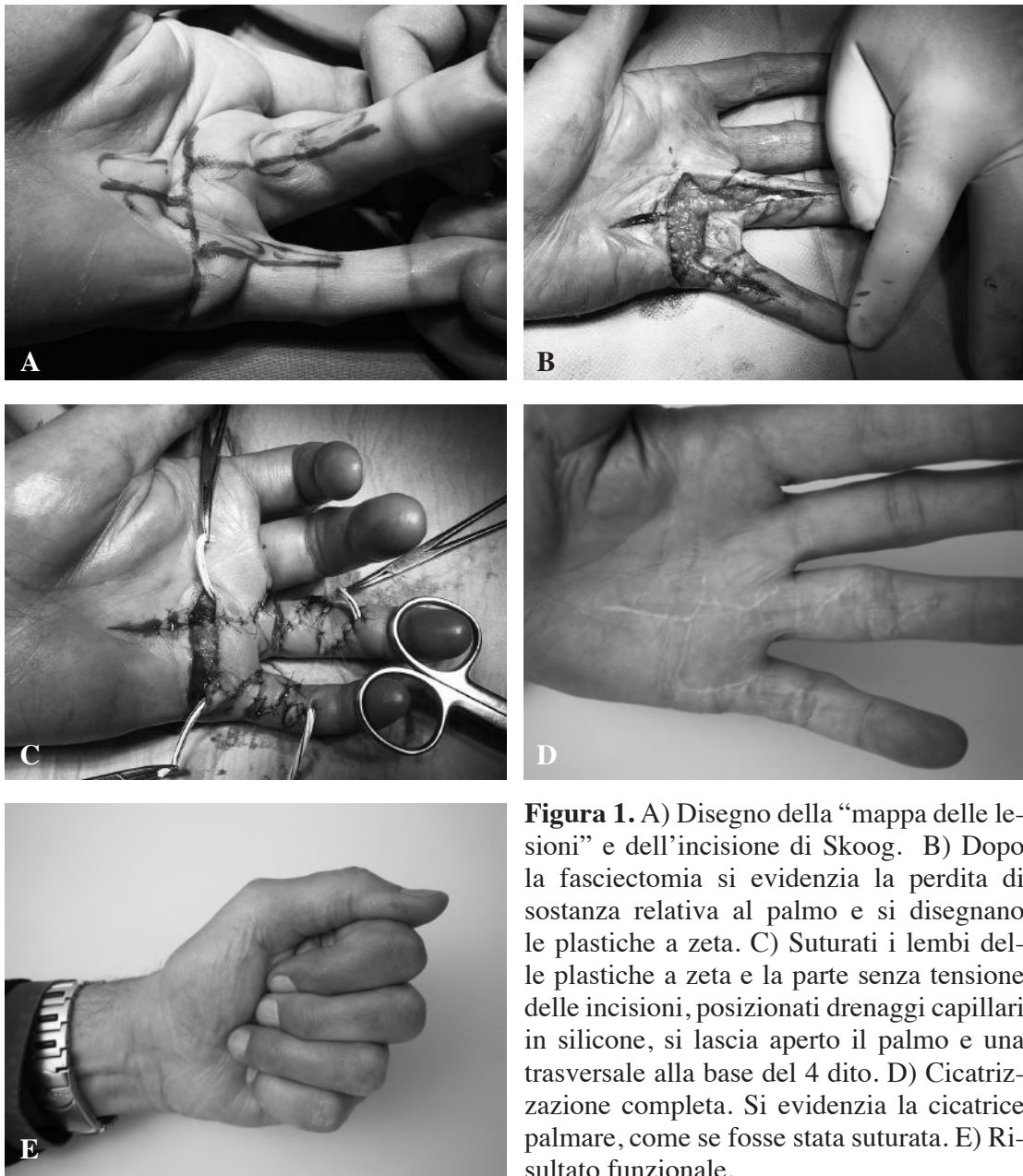


Figura 1. A) Disegno della “mappa delle lesioni” e dell’incisione di Skoog. B) Dopo la fasciectomia si evidenzia la perdita di sostanza relativa al palmo e si disegnano le plastiche a zeta. C) Suturati i lembi delle plastiche a zeta e la parte senza tensione delle incisioni, posizionati drenaggi capillari in silicone, si lascia aperto il palmo e una trasversale alla base del 4 dito. D) Cicatrizzazione completa. Si evidenzia la cicatrice palmare, come se fosse stata suturata. E) Risultato funzionale.

Bedeschi ha avuto l’intuizione geniale di applicare il principio di McCash alla incisione di Palmen proponendo la “chiusura a nido d’ape”, con sutura alternata delle incisioni e in tal modo eliminava ogni tensione nelle suture o ischemia dei lembi, elimina-

va il rischio di ematoma e favoriva una rapida riepitelizzazione delle piccole perdite di sostanza ben distribuite.

Da queste osservazioni deriva una impostazione più flessibile del trattamento, combinando le varie opzioni, per ottenere

una personalizzazione dell'intervento che meglio si adatta alla variabilità dei quadri tipica della M di Dupuytren.

Infine, nei casi più gravi occorre considerare il trattamento della contrattura articolare della IFP con tempi chirurgici supplementari o mediante TEC (Caroli, 1988; Messina, 1989; McGrouther, 1990) [10,22,23]. Il problema del trattamento dei gradi estremi di contrattura, mi ha appassionato negli ultimi anni. [21] Fasquelle aveva identificato una terza forma clinica, definita articolare. Si tratta dei casi di rigidità della IFP, con flessione oltre 80°, specialmente al mignolo, spesso in casi di recidiva, non correggibile con la fasciectomia. Durante il secolo scorso sono state proposte molte tecniche complementari [22] al fine di evitare la amputazione, trattamento allora molto comune in questi casi. Tra queste la resezione dell'inserzione della placca volare "check reins" di Watson [24] è utilizzata frequentemente e risulta efficace in casi senza una vera rigidità articolare. L'introduzione della TEC (Tecnica di Estensione Continua di Messina, 1989) ha modificato l'approccio a questi casi con risultati incoraggianti. La mia esperienza si basa su circa 70 casi trattati con una tecnica semplificata, basata sul principio di Messina, mediante un Estensore Articolare Rimovibile, strumento mono digitale e mono articolare, appositamente disegnato (Fig. 2) configurando una TEC Selettiva. Il trattamento chirurgico migliore dopo la rimozione dello strumento è la dermofasciectomia. (Fig. 3).

I risultati valutati sui primi 21 casi completi, con esame istologico comparato, si può riassumere con un recupero medio del 60% della rigidità. L'analisi dei casi sfavorevoli ha evidenziato alcuni elementi utili: i casi



Figura 2. Estensore Articolare Rimovibile, appositamente studiato per la Tecnica di Estensione Continua Selettiva.

con prognosi peggiore si riferiscono a recidive in soggetti con diatesi marcata [21]. La ricerca di una soluzione meno invasiva, stimolata dal diffondersi della fasciotomia percutanea ad ago (PNF), ha visto l'affermarsi di tecniche quali la fasciotomia segmentaria [25], semplice o associata al lipo-filling.

L'introduzione infine della fasciotomia enzimatica è storia dei nostri giorni.

CONCLUSIONE

La mia casistica chirurgica negli ultimi due anni si è notevolmente ridotta lasciando il posto in molti casi e progressivamente di più alla fasciotomia con collagenasi (83% nel 2015). Il trattamento chirurgico standard, oramai definito "tradizionale" ha oggi una indicazione limitata a casi complessi, di recidiva, forme articolari che richiedono trattamenti più aggressivi. Stiamo assistendo ad un progressivo allargamento delle indicazioni al trattamento enzimatico, più efficace della PNF e con tassi di recidiva che paiono avvicinarsi a quelli della fasciectomia selettiva, ancora considerata il trattamento più efficace nel lungo periodo. È l'evoluzione delle idee.

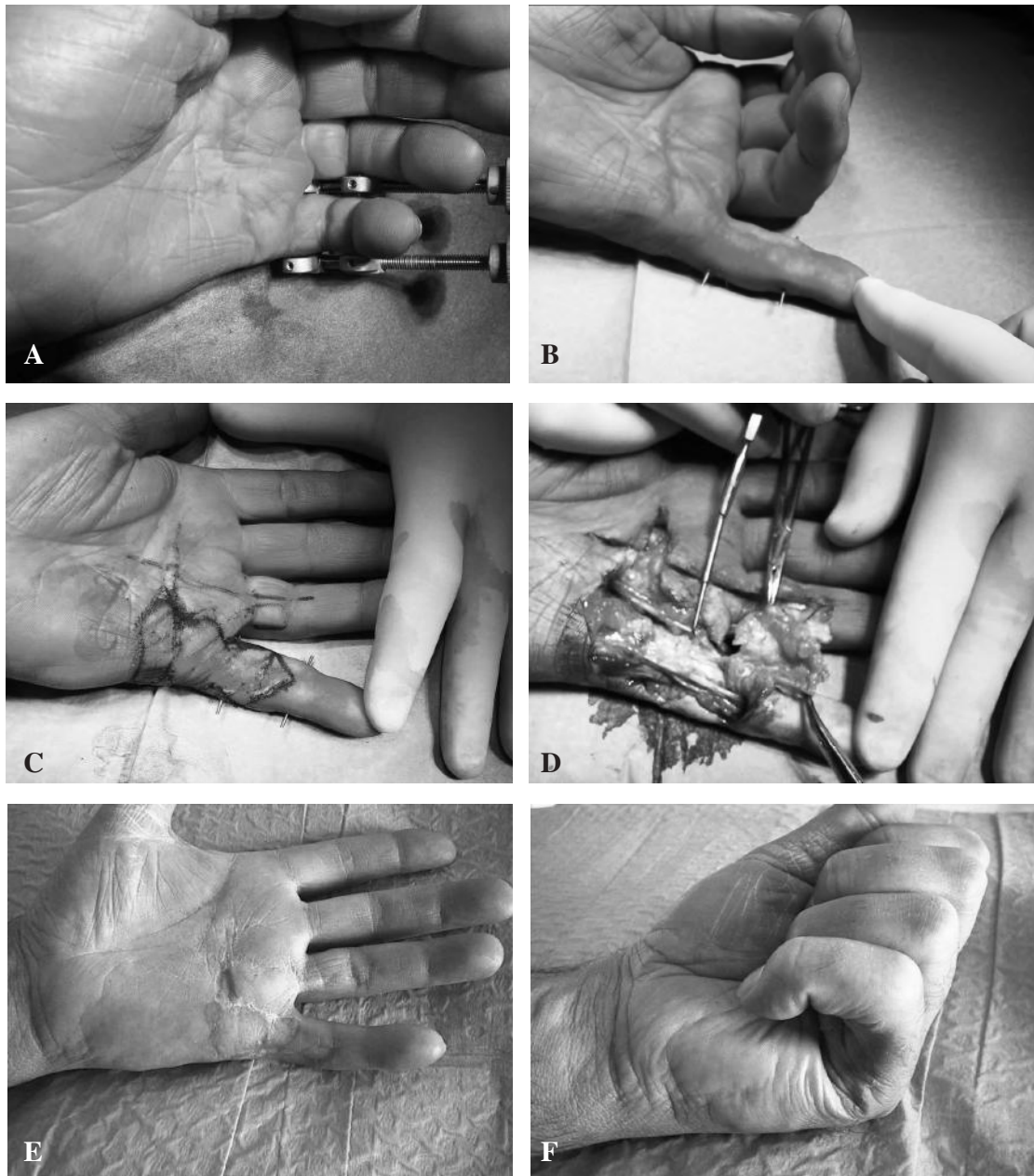


Figura 3. A) Applicazione dell' EAR in giovane con recidiva di M. di Dupuytren. B) Al tavolo operatorio a fine estensione. C) Incisione di Skoog al 4° dito e dermofasciectomia al 5° dito. D) Asportazione del tessuto. In evidenza i fasci neurovascolari. E) Risultato cicatrizzazione. F) Risultato funzionale.

BIBLIOGRAFIA

1. Hueston J.T. Dupuytren's diathesis; In: Dupuytren's disease. Ed. McFarlane R.M. McGrouther D.A. Flint M.H. - Churchill Livingstone; 1990.
2. Leclerc C. Tubiana R.; Résultat à long terme des aponévrectomies pour maladie de Dupuytren; Chirurgie 112:194;1986.
3. Legge J.W.H. McFarlane R.M.; Prediction of results of treatment of Dupuytren's disease.; J.Hand Surg. 5:608;1980.
4. Di Giuseppe P., Tunesi D.: Valutazione dei risultati del trattamento per malattia di Dupuytren: proposta di integrazione del sistema TMT con criteri clinici. Riv.Chir.Mano Arto Sup., 36(1), 1999, 17-21.
5. Tubiana R. The principles of surgical treatment of Dupuytren's Contracture. In Hueston J.T., Tubiana R., G.E.M. Monograph I, Edinburgh and London Churchill Livingstone, 1974: 71-77.
6. McGrouther D.A. An overview of operative treatment. In McFarlane R.M., McGrouther D.A., Flint M.H.; Dupuytren's Disease. Edinburgh London, Melbourne and New York, 1990: 295-310.
7. Colville F., Fasciotomy, in Dupuytren's disease. Ed. McFarlane R.M. McGrouther D.A. Flint M.H. Churchill Livingstone Edinburgh 1990 pp. 333-337.
8. Iselin F.; Fasciectomy and dermofasciectomy; In: Dupuytren's disease. Ed. McFarlane R.M. McGrouther D.A. Flint M.H. Churchill Livingstone pp.328;1990.
9. Skoog T.; Dupuytren's contracture: pathogenesis and surgical treatment.; In: Hueston J.T. Tubiana R. (eds) Dupuytren's disease. Churchill Livingstone pp 184- ;1985.
10. Macuzzi A., Messina A, Di Giuseppe P. Malattia di Dupuytren. In Trattato di Chirurgia della Mano, Landi-Catalano-Lucchetti, Verducci Editore, Roma 2007, Cap. 120, p. 1435-1467.
11. Hueston J.; Lessons in Dupuytren's disease; Ann.Hand Surg. 11:349;1992.
12. Hueston J.T.; Recurrent Dupuytren's contracture; Plast.Reconst.Surg. 31:66; 1963.
13. Leclercq C., Hurst L.C., Badalamente M. Treatment. Non surgical treatment. In Tubiana R., Leclercq C., Hurst L.C., Badalamente M.A., Mackin E.J., Dupuytren's Disease, London: Martin Dunitz, 2000: 121-131.
14. Di Giuseppe P, Zanlungo M, del Rio J, Codega G. La selección de la incisión cutánea en el tratamiento quirúrgico de la enfermedad de Dupuytren., Cir.Plast.Ibero-Latinoamer., XIX(1), 1993: 27-34.
15. Iselin M., Iselin F., La Maladie de Dupuytren. In: Traité de chirurgie de la Main, Ed.Med. Flammarion, pag. 667-712, 1967.
16. Bedeschi P. Honeycomb technique In: Dupuytren's disease. Ed. McFarlane R.M. McGrouther D.A. Flint M.H. Churchill Livingstone Edinburgh 1990 pp.311-314.
17. Codega G. Di Giuseppe P. Guizzardi D.; La plastica a croce predeterminata nel trattamento chirurgico del morbo di Dupuytren.; Riv.Ital.Chir.Plast. 11:169;1979.
18. Lubahn J comparison between the open-palm technique and wound closure; J.Hand Surg. 9A:53;1984.
19. McCash C.R.; The open palm technique in Dupuytren's contracture; Brit.J.Plast. Surg. 17:271;1964.

20. Gonzalez R.I.: Limited Fasciectomy and skin graft. In: Dupuytren's disease. Ed. McFarlane R.M. McGrouther D.A. Flint M.H. Churchill Livingstone Edinburgh 1990 p321-324.
21. Di Giuseppe P., Tunesi D., Soresina M. Trattamento delle forme gravi di M di Dupuytren. Riv Chir Mano – Vol. 45(2) 2008, 284-285.
22. Caroli A, Marcuzzi A, Guerra M et al: I tempi chirurgici supplementari nel trattamento della malattia di Dupuytren. Riv Chir Mano 25:469-475, 1988.
23. Messina A: La TEC (Tecnica di Estensione Continua) nel Morbo di Dupuytren grave. Dall'amputazione alla ricostruzione. Riv Chir Mano 26: 253-7, 1989.
24. Watson et al. (1979). Watson H K, Light T R, Johnson T R (1979). Check-rein resection for flexion contracture of the middle joint. Journal of Hand Surgery, 4A: 67–71.
25. Saddi Diaz H,F, Heras Palou C, Ruiz J. Segmental fasciectomy for Dupuytren's Contracture. In Dupuytren's Disease, Fessh Instructional Course 2015, David Warwick Ed. C.G. Edizioni Medico Scientifiche s.r.l. Torino, 2015. P. 161-166.

PERCORSO NORMATIVO E GESTIONALE NELL'INTRODUZIONE DI XIAPEX NEL TRATTAMENTO DEL MORBO DI DUPUYTREN PRESSO L'AZIENDA OSPEDALIERA-UNIVERSITÀ DI PADOVA

Franco Bassetto, Cesare Tiengo, Andrea Monticelli, Matteo Lombardi, Erica Dalla Venezia, Alex Pontini

UOC Chirurgia Plastica e Ricostruttiva, US di Chirurgia della Mano – Azienda Ospedaliera Università di Padova

Referente

Alex Pontini – OC Chirurgia Plastica e Ricostruttiva – AO Padova – Via Giustiniani, 2 – 35128 Padova
Tel: 049 821.2713 – Email: alex.pontini@sanita.padova.it

MANAGEMENT AND REGULATORY PATHWAY INTRODUCING XIAPEX FOR DUPUYTREN DISEASE AT PADOVA UNIVERSITY HOSPITAL

SINTESI

INTRODUZIONE: Il trattamento farmacologico del Morbo di Dupuytren mediante Collagenasi da *Clostridium Histolyticum*- Xiapex®, è stato introdotto in Italia a partire dal Febbraio 2013, con indicazione al trattamento dei gradi I e II della malattia secondo Toubiana. La gestione di un prodotto farmacologico in ambito chirurgico, ha creato la necessità di apprendere la complessa metodologia legata alla sperimentazione, alla gestione ed alla vigilanza di un farmaco, ponendo diverse questioni anche in ambito gestionale ed amministrativo che, nonostante un decreto valido, si è scontrato con l'autonomia dei diversi percorsi Regionali. Si rende pertanto necessaria una riflessione in merito alle strategie ed ai risultati locali ottenuti per ottimizzare l'intero processo su tutto il territorio nazionale.

IL PERCORSO ITALIANO E LA FARMACOECONOMIA: Il percorso nazionale si è svolto a partire dal 2011 in un ambito sovra regionale, con studio clinico di fase III volto ad appurare l'efficacia e l'applicabilità sul territorio italiano della Collagenasi nel trattamento del Morbo di Dupuytren. Tale fase preliminare all'introduzione del farmaco si è svolta con la necessità di valutare inoltre le modalità di impiego e di gestione, correlandole con considerazioni di farmacoeconomia su cui basare il regime di erogazione e rimborsabilità. Il percorso medesimo è risultato semplificato ed accelerato dalla classificazione dello Xiapex® quale farmaco innovativo. I percorsi regionali di erogazione, tuttavia, hanno subito una diversificazione complessa che ne rende a tutt'oggi difficile l'omologazione e la confrontabilità in termine farmacoeconomici su tutto l'ambito nazionale.

IL PERCORSO VENETO: Il coinvolgimento dei centri Specialistici di Chirurgia della Mano di Padova e Verona sin dalla fase pre clinica ha confermato la volontà della regione Veneto di normare e rendere agevole la gestione e conoscenza dei farmaci a valore innovativo, partendo dal coinvolgimento di Centri accreditati in rapporto al volume di attività specifica. Parimenti ha permesso alle medesime strutture di approfondire le necessarie conoscenze atte non solo alla gestione operativa del farmaco, ma anche in merito a considerazioni di tipo economico, amministrativo e di vigilanza. La Regione Veneto, recependo l'introduzione nazionale della Collagenasi secondo Gazzetta Ufficiale del 27 Febbraio 2013 ha confermato la conosciuta apertura nei confronti dei farmaci innovativi, deliberando in termini rapidi l'erogabilità, anche in base alle raccomandazioni del *position paper* della Società Italiana di Chirurgia della Mano, proprio nella sedi che avevano maturato una esperienza nella fase pre clinica. Le 2 sedi coinvolte hanno concordato con le rispettive Amministrazioni le modalità di gestione e di classificazione delle prestazioni, in parte attenendosi alle disposizioni generali indicate dalla Società Italiana di Chirurgia della Mano, in parte generando una procedura interna di valutazione di appropriatezza e di monitoraggio nel tempo del rapporto costi e benefici.

Parole chiave: Dupuytren, collagenasi, innovativo, percorso, farmacoeconomia

SUMMARY

INTRODUCTION: Dupuytren's disease has been known for several years as a pathology with surgical treatment followed by hand therapy as standard treatment. Introduction of pharmacological treatment performed by injection of collagenase *Clostridium histolyticum* (Xiapex®) are spreading as a new useful tool for its therapeutic management. From December 2013 it has been introduced in Italy, for I and II degree according to Toubiana classification. The increasing patient's request of this option is linked to the possibility of a fast and efficient finger contracture resolution without an invasive procedure. Nevertheless administrative regional process for its employment had demonstrated a wide variability in terms of management suggesting the necessity to evaluate all the procedure at the end of innovative drug post marketing period in order to provide a national proper administration process.

ITALIAN PROCEDURE AND ECONOMIC IMPACT: Introduction of an innovative drug lead to a faster and simpler national process arising from a pre clinical phase III to an official employment that it's initially reserved to the Centre with majority experience. The pre clinical evaluation produced not only consideration about efficacy and handling but also on cost, benefit and proper administration rules. Anyway, since the introduction of collagenase, we observed a spreading of different administrative employment ways in different Region and it lead to necessity of a national evaluation in terms of clinical and economical features to asses the best practice for its use.

VENETO PROCEDURE: Hand Surgery Unit of Padova and Verona were chosen as expert structure for pre clinical studies. In such ways they cumulate an important experience about the Collagenase on Dupuytren disease and became also centre of expertise for teaching about its use. Since the introduction of the drug in the official na-

tional register, Veneto Region provide the possibility for its employment, specifically delegate the Centre who started the administration into the phase III. Considering the guidelines for administrative management of Collagenase the two Centre collaborate to establish the best way for its use, suggesting the necessity to provide National rules for efficient administration.

Keywords: Dupuytren, collagenase, innovative, procedure, pharmaeconomy

INTRODUZIONE

L'introduzione del trattamento farmacologico mediante Collagenasi (Xiapex®) del Morbo di Dupuytren a Marzo 2016 conclude la sua prima fase di studio sia di tipo clinico che amministrativo, dopo 7 anni dalla pubblicazione del trial clinico di Hurst sul New England Journal of Medicine [1]. L'ufficializzazione della possibilità e delle modalità di impiego si è avuta in Italia con la pubblicazione del Farmaco nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana del 27 Febbraio 2013. Ciò ha permesso ai pazienti di poter accedere ad una innovativa terapia farmacologica per il trattamento di una patologia che storicamente era di esclusivo trattamento chirurgico, di diversa invasività [2]. Questo percorso ha visto un coinvolgimento dei Chirurghi della Mano, meno avvezzi rispetto ad altre categorie mediche, nella gestione dell'iter amministrativo di introduzione di una terapia non chirurgica. Sono state discusse e condivise con gli organi regionali preposti, l'Amministrazione Ospedaliera (Direzione Sanitaria e Controllo di gestione) e la Farmacia tutte le procedure inerenti l'ordine, il ritiro e la registrazione d'uso del prodotto. Le considerazioni sull'appropriatezza delle indicazioni, modalità di impiego, rischi e benefici nell'utilizzo del prodotto e, successivamente, la gestione di tutte le fasi di farmacovigilanza, delle modalità operative

di erogazione e *follow up* dei pazienti trattati, sono oggetto di discussione e di analisi in questa nota.

IL PERCORSO NAZIONALE ITALIANO

Nel Marzo del 2011 l'Azienda statunitense Pfizer Inc. annuncia l'autorizzazione, da parte dell'Unione Europea, all'immissione in commercio del farmaco prodotto su licenza dell'azienda sviluppatrice (Auxilium Pharmaceuticals) denominato commercialmente "Xiapex®" il cui principio attivo è basato sull'enzima collagenasi derivato dal *Clostridium Histolyticum* (collagenasi AUX I e AUXII). Tale approvazione viene definita come "la prima opzione terapeutica non chirurgica per il trattamento della contrattura di Dupuytren"[3]. L'autorizzazione della UE ha come razionale la volontà di introdurre e mettere a disposizione dei cittadini comunitari i potenziali benefici di farmaci a carattere innovativo, ovvero in grado di rappresentare una novità terapeutica assoluta o migliorativa rispetto a tutte le altre opzioni terapeutiche note ed approvate per il trattamento di una determinata patologia. L'approvazione faceva seguito all'autorizzazione per il trattamento farmacologico della malattia di Dupuytren mediante lisi enzimatica formulata dall'autorità americana (Food and Drug Administration- FDA) in data 2 Febbraio 2010 e

successivamente dall'ente Europeo (European Medicines Agency – EMA) in data 28 Febbraio 2010. Le basi della decisione in merito si ponevano nella documentazione pre clinica fornita dagli studi definiti CORD I e CORD II, successivamente ripresi ed analizzati in diverse pubblicazioni scientifiche internazionali [4]. Tuttavia l'approvazione sovranazionale della UE non è vincolante ai fini dell'immissione in commercio nei singoli Paesi dell'Unione, la quale, necessariamente, doveva essere valutata e approvata dalle singole strutture nazionali deputate all'autorizzazione. A tale scopo tra il 2011 ed il 2012 sono stati promossi rigorosi studi clinici atti a validare e circostanziare l'utilità, le modalità di impiego, le potenziali complicanze e le precauzioni d'uso del farmaco attraverso una fase di studio di tipo III. A livello europeo lo studio multicentrico open-label è stato definito POINT X ed ha coinvolto diversi centri Specialistici in Europa ed arruolato complessivamente 254 pazienti [5]. I pazienti che rientravano nel gruppo di studio erano selezionati sulla base dell'età (18-70 anni), delle comorbidità tali da non inficiare il risultato finale, dei farmaci assunti (con particolare divieto alle terapie anticoagulanti) e all'assenza di stato di gravidanza conclamato o presunto. L'arruolamento del Centro, inoltre, prevedeva il superamento da parte degli Sperimentatori di una serie di lezioni ed esami *e-learning based* sulla corretta pratica clinica (GCP- Good clinical practice) e sulla compilazione esatta dei programmi di inclusione e registrazione dei dati sperimentali.

In Italia il percorso di approvazione alla immissione del farmaco doveva essere gestito dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), organo dipendente dal Ministero della Salute istituito per legge nel 2003 [6].

L'Agenzia, riconoscendo il valore di innovazione del prodotto, ha pertanto autorizzato e monitorato le operazioni relative ai centri Italiani arruolati nello studio POINT X. In base a tale presupposto, inoltre, i Centri Specialistici di Chirurgia della Mano riconosciuti come tali dalla Società Italiana di Chirurgia della Mano (SICM) erano divenuti gli unici autorizzabili allo svolgimento della fase sperimentale e preliminare all'autorizzazione. Inoltre l'Azienda Pfizer, attraverso il proprio programma di finanziamento di studi clinici, definito "ASPIRE" (Advancing Science Through Pfizer Investigator) promuoveva a livello Italiano, una fase di studio clinico (studio ASPIRE) che ha permesso di aumentare le conoscenze in merito al farmaco, con le medesime specifiche restrittive dello studio POINT X, per tutti i centri di Chirurgia della Mano che non erano stati coinvolti o non erano riusciti ad attivarsi nei tempi previsti per lo studio POINT X, aggiungendo 200 pazienti sul solo territorio Italiano. Una ulteriore e doverosa spinta all'approfondimento scientifico dell'uso della collagenasi nella malattia di Dupuytren è stata la decisione della SICM, supportata dai diversi Comitati Etici locali afferenti ai diversi centri di Chirurgia della Mano, di ampliare la coorte di pazienti in tale fase pre clinica mediante il loro accesso alla cura considerata come "compassionevole", ovvero in grado di apportare beneficio a pazienti che non rientravano nelle restrittive classificazioni POINT X- ASPIRE e che, allo stesso tempo, non potevano ricevere altra cura (non candidabili alla chirurgia). In tale modo si dava la possibilità a pazienti potenzialmente senza cura, all'accesso ad una possibilità terapeutica e contemporaneamente si accumulavano dati di efficacia, sicurezza e gestione delle complicanze in casi potenzialmente

definibili a rischio elevato nelle casistiche di fase III (anziani, comorbidità di rilievo, anticoagulati, stadi avanzati di malattia). L'efficacia clinica derivata dai suddetti studi ha contribuito alla pubblicazione di report preliminari che hanno condotto all'immissione in commercio del farmaco sul territorio nazionale italiano [7].

FARMACOECONOMIA E IMMISSIONE IN COMMERCIO

La dimostrazione clinica di efficacia, le istruzioni e le raccomandazioni di gestione e le indicazioni sui potenziali effetti avversi prodotte dai diversi centri specialistici costituiscono solo una parte del complesso iter atto all'immissione in commercio di un nuovo farmaco. Risulta, infatti necessaria, soprattutto se il campo di applicazione è totalmente nuovo, anche una attenta valutazione di tipo economico, legislativo ed amministrativo per comprendere l'utilità del prodotto, le ricadute in termini di costi e risparmi per il Servizio Sanitario Nazionale (SSN), le corrette modalità di erogazione e classificazione anche ai fini del nomenclatore nazionale delle patologie e dei trattamenti. Gli sperimentatori, pertanto, si sono altresì impegnati a collaborare non solo nella stesura della parte clinica ma anche a rispondere a quesiti in termini di considerazioni epidemiologiche e statistiche, rapporti di farmacoeconomia, applicabilità di DRG e regimi di rimborsabilità. A seguito di tali considerazioni, rivalutando anche la povertà ed incompletezza dei dati statistici su cui molte considerazioni economiche sono state basate, la SICM ha promosso un Registro Nazionale relativo alla Malattia di Dupuytren al fine di aumentare la conoscenza relativa all'incidenza della patologia, delle tipologie di trattamento e del loro esito allo scopo di avere un quadro epide-

miologico nazionale aggiornato e preciso. In merito alle necessarie considerazioni economiche prodotte, la relazione HTA dell'8 Aprile 2013 ha riassunto le principali indicazioni che hanno costituito le necessarie premesse al lavoro del AIFA per il rilascio dell'Autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) [8].

L'accurata analisi dei dati ha permesso di evidenziare, dalla rivalutazione delle Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO), che nel 2010 sono stati ricoverati 8.238 italiani con diagnosi principale "Morbo di Dupuytren": più del 60% è concentrato in sole sei Regioni, ovvero Lombardia (16,8%), Veneto (11,9%), Piemonte (10,7%), Lazio (8,2%), Toscana (7,7%) ed Emilia Romagna (7,3%). I dati mostrano nel biennio 2008/2010 una riduzione dell'ordine del 4,6%, che può essere giustificata dal progressivo spostamento di interventi di questo tipo verso regimi a più bassa intensità assistenziale, come il ricovero diurno o l'assistenza ambulatoriale.

La patologia risulta essere più presente nelle Regioni del Nord (18,9 per 100.000 ab.), in Toscana (17,1 per 100.000 ab.), in Umbria (15,3 per 100.000 ab.) ed in Sardegna (18,3 per 100.000 ab.), dove appunto si riscontrano dei tassi di ricovero per residenti notevolmente superiori alla media nazionale (13,6 per 100.000 ab.). Al Centro (14,2 per 100.000 ab.) si riscontrano valori pressoché simili alla media nazionale; al Sud invece, solo Abruzzo e Basilicata (10,6 e 10,4 per 100.000 ab. rispettivamente) presentano valori superiori alla media della ripartizione di afferenza (9,8 per 100.000 ab.), ma comunque inferiori alla media nazionale. La fascia di età maggiormente colpita è quella 45-74 anni (80,5% dei ricoveri), seguita da quella degli over 75 (15,6%) e da quella degli under 45 (3,9%). I sog-

getti prevalenti con malattia di Dupuytren ad uno stadio superiore al primo sono stati stimati pari a 1,7 milioni: il numero annuo di interventi in acuzie a carico del SSN, anche se incrementata della quota effettuata in regime ambulatoriale e quella effettuata nel privato non convenzionato, appare quindi rispondere solo in modo parziale al bisogno di trattamento della popolazione. Anche a seguito di confronti con i tassi di trattamento a livello internazionale è, quindi, plausibile ritenere che in Italia ad oggi una quota consistente di soggetti eleggibili alla terapia non riceva, e non riceverà nel corso della vita, una adeguata risposta terapeutica. Dal punto di vista dei ricoveri ospedalieri, in Italia, nel 2010, sono stati fatti 8.252 ricoveri con diagnosi principale “Morbo di Dupuytren”. L’assistenza veniva erogata prevalentemente in regime ordinario (52,0%), con una degenza media inferiore alle 2 giornate di ricovero (1,9). Il 98,8% dei ricoveri prevedeva almeno una procedura chirurgica, che nella stragrande maggioranza dei casi analizzati consiste in “altra fasciectomia della mano” (83,3% dei ricoveri). L’analisi del trend dei ricoveri, seppur limitato al biennio 2008-2010, ha evidenziato, infine, una tendenza alla riduzione dell’ospedalizzazione, soprattutto nelle Regioni del Nord. La contrazione dei ricoveri, che ha interessato in particolar modo il regime diurno, può essere conseguenza di una riorganizzazione dell’assistenza che ha sostituito il *day surgery* con prestazioni di tipo ambulatoriale.

Tutte queste considerazioni hanno evidenziato in particolare la necessità di proporre un trattamento alternativo per la patologia, permettendone l’accesso anche a coloro che generalmente, non volendo o non essendo candidabili a procedure invasive, non potevano essere trattati.

Proprio per tale motivo, essendo lo Xiapex® l’unica alternativa terapeutica, esso rappresenta una innovazione terapeutica e come tale è agevolato nell’istruttoria della pratica alla sua commercializzazione ma anche sottoposto ad una rigida sorveglianza non solo clinica ma anche in merito al rapporto costo/beneficio, presupposto questo della sua categorizzazione come farmaco sottoposto a *payment by result* ovvero rimborsato all’Azienda solo se dimostrata la sua efficacia.

I benefici legati all’innovazione sono essenzialmente due: il loro fatturato non concorre al superamento del budget aziendale definitivo e questo ne ha permesso una più facile introduzione in ambito Ospedaliero nonostante le sempre più stringenti disposizioni in merito al risparmio del budget medesimo ed inoltre il decreto Balduzzi ha ripreso un precedente accordo del 2010 dove si stabilisce che ai farmaci innovativi deve essere garantita l’immediata disponibilità indipendentemente dall’avvenuto inserimento nei prontuari ospedalieri.

L’immissione in commercio della collagenasi avviene infine, alla luce delle sperimentazioni cliniche e delle considerazioni di farmacoeconomia, con la necessità di classificarla ai fini della rimborsabilità e per attribuirne un numero di identificazione nazionale. La determina AIFA del 12 Febbraio 2013 pubblicata nella GU n. 49 del 27 Febbraio 2013 ha indicato per il medicinale Xiapex® la destinazione d’uso per il trattamento della contrattura di Dupuytren in soggetti adulti con corda palpabile attribuendo l’AIC 041030014/E. La classe di rimborsabilità è la fascia H (uso ospedaliero) con validità di 24 mesi, rinnovabile, e attribuendone l’innovazione terapeutica potenziale farmacologica e il *payment by result* con tetto di spesa fissato a 8 milioni di Euro.

Il 27 Marzo AIFA provvedeva ad inserire il farmaco nel elenco dei farmaci che possiedono il requisito di innovatività terapeutica. Nell'Aprile del 2013 l'azienda licenziataria Pfizer Inc. ha rimesso all'azienda titolare del prodotto la concessione del mercato Europeo rendendo di fatto indisponibile il farmaco che, per le sue caratteristiche di innovazione e di ristretto gruppo di pazienti affetti, è stato concesso e nuovamente distribuito dalla Società svedese SOBI (Swedish Orphan Biovitrum), azienda attiva nella produzione e commercializzazione di farmaci per il trattamento di malattie rare. Il farmaco, oltre a tutti i protocolli obbligatori di farmacovigilanza nella fase post marketing è soggetto a monitoraggio del suo impiego e dei suoi risultati mediante un apposito registro ad accesso telematico predisposto a tal fine dall'AIFA.

IL PERCORSO DEL VENETO

Il percorso Veneto che ha portato all'attuale impiego clinico della Collagenasi rispecchia l'andamento del percorso Nazionale. Le sedi specialistiche in Chirurgia della Mano delle Aziende Ospedaliere Universitarie di Padova e Verona sono state sin da subito coinvolte nella fase sperimentale preclinica sia per il POINT X (Padova) che ASPIRE (Padova e Verona) e, successivamente, si sono impegnate, attraverso i rispettivi comitati etici, ad ampliare il numero di pazienti trattati attraverso l'accesso al farmaco mediante il regime "compassionevole". La sede di Padova si è altresì impegnata, oltre alla raccolta, condivisione e diffusione dei dati clinici raccolti in una casistica di oltre 100 pazienti trattati negli anni 2011 e 2012, a divenire centro di riferimento formativo a livello regionale e nazionale. A tale proposito, in collaborazione con Pfizer e la SICM ha promosso dapprima

ma delle giornate formative dedicate a tutti i maggiori centri di Chirurgia della Mano d'Italia con la preparazione e diffusione di filmati, test, *live surgery* e prove pratiche volti alla diffusione di conoscenza ed esperienza in merito al farmaco (PROGETTO RESOLVE). Tale esperienza ha poi generato corsi di formazione in tutte le regioni e, per il Veneto, Padova è stata la prima sede di insegnamento. La parte formativa è da sempre stata ritenuta da AIFA necessaria per tutti gli operatori interessati all'utilizzo del farmaco, limitatamente all'ambito specialistico di Chirurghi della Mano (Ortopedici e Chirurghi Plastici).

La pubblicazione in GU della determina AIFA del Febbraio 2013 relativa all'introduzione della Collagenasi Xiapex[®], veniva recepita dalla Regione Veneto nel Decreto n.79 del 30 Luglio 2013, denotando attenzione al tema dell'aggiornamento del Pronuario farmaceutico nazionale sulla scorta delle innovazioni introdotte e semestralmente aggiornate in Italia [9]. In tale decreto venivano esplicitate le raccomandazioni di impiego emerse dal position paper della SICM (ambiente ospedaliero, unità operativa/specialista ortopedico o di chirurgia della mano e assistenza anestesiológica) e dalle considerazioni dei Centri Sperimentatori (mantenere le medesime condizioni di sicurezza della fase sperimentale). I centri di Chirurgia della Mano di Padova e Verona, pertanto, sulla scorta dell'esperienza cumulata in fase pre clinica risultavano i primi due centri autorizzati all'erogazione del farmaco e veniva altresì ufficializzata la modalità per la sua migliore erogazione (primo accesso ospedaliero con esami preoperatori necessari, inoculazione del farmaco e periodo di osservazione e secondo accesso a 24 ore in ambiente ospedaliero per rottura della corda mediante trazione in

anestesia locale con disponibilità dell'anestesista). Il capitolo successivo alla delibera era la decisione, da concordare tra i due Centri e le rispettive amministrazioni, della corretta modalità di registrazione della prestazione secondo la nomenclatura DRG. Ad oggi, infatti, non esistendo una specifica classificazione per questa prestazione, diviene cruciale questo aspetto e fonte di diversità tra ogni Regione. Infatti una procedura iniettiva e di successiva rottura mediante manipolazione risulta difficilmente incasellabile nell'ambito di procedure terapeutiche di tipo chirurgico. Allo stesso tempo procedure simili a queste sono spesso classificabili in ambito medico e costituiscono un rimborso di spesa non in grado di giustificare in modo sufficiente il ricorso al farmaco. Inoltre era da considerare la modalità di ricovero contemplando una procedura costituita da 2 fasi separate da 24 ore e senza ospedalizzazione. A tal proposito a Padova si propendeva per il regime di Day Surgery che permetteva di rispettare le direttive Regionali sopra esposte e che poteva essere mantenuto aperto per un secondo accesso il giorno seguente, rientrando nel medesimo complesso di costo. Per quanto riguarda il DRG da utilizzarsi in alcune Regioni la soluzione veniva rappresentata dalla possibilità di aggiungere alla prestazione iniettiva ("altra iniezione di sostanze terapeutiche nella mano"-8296) il costo del farmaco (*file H*) procedura che in Veneto risultava di difficile attuazione in quanto non possibile in regime Day Surgery e non erogabile per pazienti extra regionali che, invece, bisognava prevedere per l'esiguità di Centri che risultavano autorizzati all'erogazione del farmaco. Pertanto si concordava, inizialmente, per l'utilizzo del DRG "altra iniezione di sostanze terapeutiche ad azione locale nei tessuti molli della mano",

seguito l'indomani dal codice "lisi di aderenze della mano", codice 8291.

Successivamente si è ritenuto più corretto codificare l'iniezione come "lisi di aderenze della mano" intendendo che la procedura stessa non si esaurisse solo con l'iniezione di una sostanza ad effetto terapeutico ma, per la sua rapida azione in grado di provocare un vero indebolimento della corda, fosse da considerare come una lisi effettiva. Il medesimo codice veniva poi ripetuto l'indomani per descrivere la manipolazione, salvo poi decidere che la procedura medesima necessitasse di un ulteriore codice in grado di precisare in modo ancora più dettagliato il risultato clinico della rottura della corda mediante trazione, dovendo anche giustificare il ricorso alla sedazione nei casi più importanti. Si codificava, pertanto, la procedura mediante il codice 8212 ovvero "fasciotomia della mano – sezione di fascia della mano" che solitamente si utilizza per descrivere l'atto chirurgico "classico" di interruzione della corda affetta dalla malattia di Dupuytren.

Il percorso organizzativo e decisionale descritto è stato frutto di diverse riunioni tecniche preliminari e contatti ripetuti con il Servizio di Farmacia Ospedaliera e la Direzione Sanitaria che, nel nostro caso, hanno stabilito gli spazi, i tempi, le modalità di svolgimento e di impiego di personale ed il fabbisogno stimato del Farmaco. L'impiego clinico ha avuto inizio a Padova nel Giugno del 2014 contemplando inizialmente sedute con 4 pazienti a cadenza bisettimanale, divenuti successivamente 5 con cadenze settimanali. Il percorso prevede che il paziente giunga in ambulatorio di Chirurgia della Mano inviato dal medico di base o, sempre più spesso, dopo essere venuto a conoscenza della tipologia di trattamento tramite i mezzi di informazione o per mez-

zo di pazienti già sottoposti alla medesima tecnica. In questa sede viene fatta la selezione dei candidati alla procedura ed il loro inserimento nella lista di attesa settimanale con un ordine che rispecchia la cronologia delle visite stesse. Si fornisce al paziente una piena informazione sulle indicazioni, rischi e sui limiti della procedura, ma anche su quello che è il follow-up obbligatorio. Essendo infatti un trattamento *payed by results*, il paziente deve essere consapevole che dovrà sottoporsi ai controlli prestabiliti dalla legge, per poter completare in modo corretto il registro AIFA che attesta la rimborsabilità del farmaco da parte del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) all'Azienda produttrice. Il paziente viene quindi ricoverato il giorno prestabilito, in regime di Day Surgery e, previa la rivalutazione clinica, la compilazione dei dati ai fini del Registro Nazionale Dupuytren e la sottoscrizione del Consenso Informato, sottoposto alla procedura di infiltrazione, seguito da bendaggio soffice protettivo della mano. Si acquisisce inoltre tutta la necessaria documentazione fotografica atta a controllare il risultato nel tempo. Istruito sulle misure da adottare a domicilio viene quindi dimesso fornendo sulla lettera di dimissione i consigli terapeutici da adottarsi a domicilio, informazioni inerenti le più comuni reazioni legate alla procedura, nonché in caso di dubbi, o necessità di tempestiva rivalutazione, i numeri di reperibilità del Medico di Guardia della Chirurgia Plastica. I pazienti che vengono giudicati, per caratteristiche intrinseche o legate alla patologia, necessitare di sedazione per la procedura di manipolazione vengono valutati dagli Anestesisti prima della dimissione, alla luce di esami che vengono generalmente richiesti ed eseguiti in fase pre ospedaliera. Il giorno successivo il paziente viene nuovamente ricoverato in

regime di Day Surgery (II accesso) e si rivalutano le condizioni locali e si registrano tutti gli eventuali effetti avversi o sintomi riferiti nelle 24 ore post iniettive. Si procede successivamente, in anestesia locale e/o sedazione, alla procedura manipolativa, che consta di massimo tre tentativi di rottura della corda secondo protocollo, medicando poi il paziente secondo le condizioni cutanee successive alla apertura digitale e posizionando un tutore in estensione. Il paziente, salvo complicanze, viene ricontrollato ambulatorialmente a 7 e 30 giorni e poi a 3 e 12 mesi.

Il fabbisogno di 100 farmaci preventivato per l'anno 2015 è stato completamente utilizzato, suggerendo la necessità di un suo aumento a 150 campioni per l'anno 2016.

PROSPETTIVE FUTURE

L'aumentata richiesta del ricorso alla terapia farmacologica nei confronti di quella chirurgica, parimenti al ricorso alla procedura di fasce di pazienti che prima erano considerati non ancora candidabili alla chirurgia, determinerà un costante flusso di impiego del farmaco. Accanto ad una casistica in costante aumento risulta necessaria un'attenta fase di farmacovigilanza supportata da adeguata valenza scientifica volta ad evidenziare e potenziare le raccomandazioni di utilizzo del farmaco medesimo e limitare il suo ricorso in casi non necessari. Inoltre la raccolta dati del Registro Nazionale Dupuytren è di fondamentale importanza per poter rivalutare in modo puntuale le considerazioni di farmacoeconomia che devono supportare una terapia alternativa come quella rappresentata da un farmaco. Infine, su tali presupposti, deve basarsi anche una parificazione a livello nazionale delle diverse modalità di erogazione e rimborsabilità, oltre che in merito alle indica-

zioni e modalità di impiego che, a tutt'oggi, rappresentano ancora elementi di disparità tra le Regioni, limiti nell'impiego del farmaco o di accesso al medesimo da parte dei pazienti.

BIBLIOGRAFIA

1. Hurst LC, Badalamente MA, Hentz VR, Hotchkiss RN, Kaplan FT, Meals RA, Smith TM, Rodzvilla J; CORD I Study Group. Injectable collagenase clostridium histolyticum for Dupuytren's contracture. *N Engl J Med*. 2009 Sep 3;361(10):968-79.
2. Becker GW, Davis TR. The outcome of surgical treatments for primary Dupuytren's disease--a systematic review. *J Hand Surg Eur Vol*. 2010 Oct;35(8):623-6.
3. Xiapex® (Collagenase Clostridium histolyticum) autorizzato nell'Unione Europea per la contrattura di Dupuytren- London. Comunicato Stampa, Pzifer Inc. 1 Marzo 2011.
4. Badalamente MA, Hurst LC, Benhaim P, Cohen BM. Efficacy and safety of collagenase clostridium histolyticum in the treatment of proximal interphalangeal joints in Dupuytren contracture: combined analysis of 4 phase 3 clinical trials. *J Hand Surg Am*. 2015 May;40(5):975-83.
5. Warwick D, Arner M, Pajardi G, Reichert B, Szabo Z, Masmejean EH, Fores J, Chapman DS, Gerber RA, Huard F, Seghouani A, Szczypa PP; POINT X Investigators. Collagenase clostridium histolyticum in patients with Dupuytren contracture: result from POINT X, an open-label study of clinical and patient-reported outcomes. *J Hand Surg Eur Vol*. 2015 Feb, 40(2): 124-132.
6. Legge n.326 del 24 Novembre 2003 – Articolo 48. Tetto di spesa per l'assistenza farmaceutica.
7. G. Pajardi, C. Parolo, E. Cavalli, V. Ponti. Collagenasi: report preliminare- *Riv Chir Mano*- Vol. 50 (1) 2013.
8. HTA Report: Trattamento del Morbo di Dupuytren – A cura di 4 Health Innovation. Roma, 8 Aprile 2013.
9. Decreto n.79 – Individuazione dei Centri Autorizzati alla prescrizione del farmaco Xiapex® nella Regione del Veneto. Segretariato regionale per la sanità. 30 Luglio 2013.

TRATTAMENTO CON LA COLLAGENASI DELLA MALATTIA DI DUPUYTREN: ANALISI PRELIMINARE DEI RISULTATI

Luciano Cara, Giuseppe Uras, Salvatore Burrai, Luigi Soddu

S.C. Ortopedia e Microchirurgia Ricostruttiva (OMR) – P.O. Marino - Cagliari

Referente

Luciano Cara – 65^a strada n° 19 – 09012 Capoterra (CA) – Telefono: 392-0620081 – Email: l.cara@tiscali.it

COLLAGENASE TREATMENT OF DUPUYTREN'S CONTRACTURE: PRELIMINARY ANALYSIS OF THE RESULTS

SINTESI

La Collagenasi di *Clostridium Histolyticum* è un farmaco che se iniettato nella corda del Morbo di Dupuytren è in grado di provocare la rottura della corda con manipolazione in estensione delle dita interessate dalla contrattura.

Dopo avere nel 2012 partecipato alla sperimentazione del farmaco, in collaborazione con altri Centri Nazionali di Chirurgia della Mano, finalmente nel mese di Maggio 2015 abbiamo potuto iniziare presso il nostro Centro il trattamento del Morbo di Dupuytren con la Collagenasi.

Dopo avere valutato varie alternative abbiamo scelto la procedura della Day Service che dava la possibilità ai pazienti di poter usufruire di questo trattamento partecipando alla spesa sanitaria con il pagamento di un semplice Ticket.

Dal 05.05.2015 ad oggi abbiamo sottoposto al trattamento con Collagenasi 109 pazienti e di questi 42 hanno completato il ciclo dei controlli con follow up a 7, 30, 90 giorni. Altri 43 pazienti sono arrivati al controllo dei 30 giorni. I restanti 24 pazienti sono stati trattati troppo di recente per cui non sono stati inclusi nella casistica di controllo.

Abbiamo sottoposto al trattamento pazienti adulti che presentavano una corda unica evidente e palpabile in stadio 1-2.

I risultati ottenuti sono stati più che soddisfacenti.

Parole chiave: Collagenasi, Malattia di Dupuytren

SUMMARY

Collagenase *clostridium Histolyticum* is a drug that when injected in the cord of Dupuytren's disease is able to produce the rupture of the cord with manipulation in extension of the fingers affected by the injury.

After having in 2012 been involved in trials of the drug, in collaboration with other National Centers for Surgery of the Hand, finally in May 2015, we have been able to start at our center the treatment of Dupuytren's disease with Collagenase.

After evaluating various alternatives we opted for the Day Service procedure which gave the opportunity for patients to take advantage of this treatment by participating in health spending by paying a simple Ticket.

From 05/05/2015 to now we have subjected to treatment with collagenase 109 patients, of which 42 have completed the cycle of the controls with follow up at 7, 30, 90 days. 43 other patients have come to control 30 days. The remaining 24 patients were treated too recently for which were not included in the control subjects.

We subjected to treatment adult patients with a unique cord evident and palpable in stage 1-2.

The results obtained are more than satisfactory.

Keywords: Collagenase, Dupuytren's contracture, payment by result

INTRODUZIONE

Come noto la Collagenasi di Clostridium Histolyticum è un farmaco che se iniettato nella corda del Morbo di Dupuytren è in grado di provocarne la lisi enzimatica e quindi la sua successiva rottura, 24 ore dopo l'iniezione del farmaco, con successiva estensione delle dita interessate dalla contrattura.

La nostra esperienza con questa metodica è iniziata nel 2012, con la prima fase di sperimentazione del farmaco, in collaborazione con altri Centri Nazionali di Chirurgia della Mano, ottenendo sui primi 8 casi trattati un ottimo risultato.

Successivamente, dopo un lungo iter procedurale Ministeriale, l'AIFA, in data 12 febbraio 2013, ha autorizzato la commercializzazione della Collagenasi in Italia per il trattamento delle corde palpabili nella contrattura del morbo di Dupuytren [1]. Successivamente è avvenuta l'approvazione da parte dell'Assessorato dell'Igiene e Sanità e dell'Assistenza Sociale della Regione Sardegna e, finalmente, nel mese di Maggio 2015, abbiamo potuto iniziare presso il nostro Centro il trattamento del Morbo di Dupuytren con la Collagenasi.

Dopo avere valutato varie possibilità procedurali abbiamo scelto la formula della

Day Service nella forma sperimentale di PAC (Percorso Ambulatoriale Coordinato) che dava la possibilità ai pazienti di poter usufruire di questo trattamento partecipando alla spesa sanitaria con il solo pagamento di un Ticket (intorno a 80,00 € circa).

I criteri clinici di ammissione al regime di Day Service per l'utilizzo della Collagenasi nel Morbo di Dupuytren sono i seguenti:

- Incidenza della malattia: la malattia di Dupuytren è una patologia con una alta incidenza nella popolazione sia maschile che femminile (> maschile), interessante uno o più dita della mano, il cui trattamento di **"Cordotomia chimica con collagenasi"** può essere inserito nelle prestazioni complesse di chirurgia ambulatoriale.
- Il trattamento della patologia necessita di una gestione assistenziale integrata di competenze specialistiche professionali disponibili nella stessa struttura.
- Comprende un insieme di attività comprese nel nomenclatore delle prestazioni ambulatoriali (Tabella 1).
- Non è richiesta nel post-trattamento la permanenza con osservazione prolungata del paziente.
- La situazione clinica del paziente non giustifica il ricovero ordinario o diurno.

Tabella 1. Tempi della prestazione globale.

COD. ISTAT / COD MIN.	DESCRIZIONE	DURATA
81.92	INIEZIONE DI SOSTANZE TERAPEUTICHE NELL'ARTICOLAZIONE O NEL LEGAMENTO	30'
93.56.1	FASCIATURA SEMPLICE	10'
99.91	AGOPUNTURA PER ANESTESIA	10'
93.29	ALTRE CORREZIONI FORZATE DI DEFORMITÀ	20'
93.54.1	BENDAGGIO CON DOCCIA DI IMMOBILIZZAZIONE	10'
89.01	VISITA DI CONTROLLO	15'

Il trattamento in regime di Day Service prevede un percorso con 5 accessi. I primi due riguardano l'iniezione della sostanza e, 24 ore dopo, la rottura della corda. Gli altri 3 accessi i controlli al follow-up di 7 -30 -90 giorni.

Tralasciando i particolari della tecnica, ormai conosciuta da tutti gli specialisti che si occupano di chirurgia della Mano, va ricordato che questa metodica, si pone in alternativa alla fasciectomia/cordotomia ad ago [2,3,4], permettendo la "cordotomia chimica" delle corde della malattia di Dupuytren con l'iniezione del farmaco sulla corda interessata e la sua rottura manuale dopo 24 ore. Abbiamo seguito il protocollo classico rispettando sia le diluizioni del farmaco consigliate (differenziandole a seconda che fosse interessata la MF o la IFP) che la tecnica di triplice iniezione sulla corda retratta [5]. I pazienti che abbiamo trattato erano tutti adulti, presentavano una corda retraente, visibile e palpabile, in stadio 1-2 e abbiamo trattato sempre una corda per volta ed una articolazione per volta.

MATERIALI E METODI

Dal 05.05.2015 ad oggi abbiamo sottoposto al trattamento con Collagenasi 109 pazienti e di questi hanno completato il ciclo dei controlli (follow up) a 7, 30, 90 giorni 42 pazienti. Altri 43 pazienti sono arrivati fino al controllo dei 30 giorni. I restanti 24 pazienti trattati dal 19.11.2015 al 10.12.2015 sono ancora troppo recenti per poter essere valutati. Abbiamo sottoposto al trattamento i pazienti adulti che presentavano una corda unica evidente e palpabile in stadio 1-2. Su 85 pazienti trattati 78 sono di sesso maschile e 7 di sesso femminile; il lato colpito: 45 casi mano Sx e 40 casi mano Dx; localizzazione al 5° dito in 40 casi, al 4° dito 40 casi e al 3° dito 5 casi; pazienti in STADIO I 10 casi, in STADIO II 75 casi; interessamento della IFP in 6 casi [6] ed alla MF in 79 casi.

Per quanto riguarda le complicanze, escluse le rare situazioni di ecchimosi ed edema locale peri-iniezione, 14 pazienti hanno riportato delle piccole lacerazioni cutanee guarite spontaneamente con poche medi-

cazioni e nessuna complicanze a carico di nervi e/o tendini [7].

PERCORSO

1° ACCESSO

La procedura in Day Service prevede durante il primo accesso la compilazione di una cartella clinica ambulatoriale e firma del consenso informato. Compilazione della scheda di raccolta dati informatizzata di arruolamento che indica i pazienti eleggibili al trattamento e la scheda di follow-up, finalizzata al rimborso del farmaco, secondo la formula *Payment by result*.

Dopo la preparazione del farmaco nelle corrette diluizioni a seconda della articolazione interessata, si procede alla infiltrazione del farmaco sulla corda interessata seguendo la tecnica di infiltrazione in tre siti della corda stessa. Segue l'applicazione di un bendaggio e quindi il paziente viene congedato ed invitato a ripresentarsi il giorno seguente, dopo circa 24 ore, osservando riposo ed evitando sforzi importanti.

2° ACCESSO

A distanza di 24 ore, previa anestesia locale, si procede alla rottura manuale della corda fino ad ottenere la completa estensione del dito interessato. Quindi si applica un cerotto medicato e si confeziona/posiziona un tutore in estensione delle dita da indossare la notte per 3 mesi. La mano potrà essere utilizzata dal giorno stesso della procedura di rottura della corda. Il dolore, se presente, è controllabile con un semplice farmaco analgesico, e si risolverà nel giro di una settimana. La riabilitazione spontanea inizia subito dopo la procedura di rottura della corda [8].

3° ACCESSO

A distanza di una settimana si effettua un controllo con eventuale medicazione se du-

rante la rottura della corda si fosse verificata una piccola lacerazione della cute.

4° 5° ACCESSO

Follow up a 30 e 90 giorni.

RISULTATI

Abbiamo rivalutato 85 pazienti su 109 pazienti trattati. Tutti i pazienti sono stati trattati con una unica fiala iniettata in tre punti della corda, trattando solamente un dito ed una sola articolazione per volta. La procedura adottata ha rispettato il protocollo consigliato, nell'ottica della formula *payment by result*. Tutti i casi trattati hanno mostrato un notevole miglioramento della contrattura e, come si evince dalla tabella allegata, la quasi totalità dei pazienti ha avuto una estensione completa delle dita trattate valutate ai controlli a 90 e 30 giorni. (Tabelle 2, 3)

Il decorso clinico durante il trattamento non ha riservato sorprese e le complicanze che si sono presentate sono poco significative. In circa 14 casi si è avuta una lacerazione minima della cute, guarita spontaneamente con poche medicazioni e in un numero discreto di casi (circa il 20% dei casi) si è osservata importante soffiatura ecchimotica e edema per iniezione che si è risolta spontaneamente in 24-72 ore. Non abbiamo osservato complicanze a carico di tendini o nervi.

CONCLUSIONI

Il trattamento con la Collagenasi, in alternativa alla fasciectomia semplice, cordotomia ad ago, ha mostrato, oltre alla soddisfazione da parte del paziente che ha così evitato l'intervento chirurgico, anche una costante riuscita della procedura con rottura delle corde nella totalità dei casi e la conseguente estensione delle dita affette.

Sicuramente, il rispetto della procedura, finalizzata al rimborso del farmaco, secon-

Tabella 2. Risultati a 90 giorni.

	Generalità paziente								Compli- canze	Pre- intervento		Post 24 ore		Post 7 giorni		Post 1 mese		Post 3 mesi	
	Nome	Data	Sesso	Età	Lato	Dito	Stadio	Artic		Ped	Rom	Ped	Rom	Ped	Rom	Ped	Rom	Ped	Rom
1	D.B	5:05:15	F	85	SN	5	II	MF		80°	10°	10°	80°	10°	80°	10°	80°	10°	80°
2	M.G.C	5:05:15	M	74	DX	4	I	MF		40°	50°	0°	90°	0°	90°	0°	90°	0°	90°
3	M.M	5:05:15	M	70	DX	4	II	MF		70°	20°	10°	80°	10°	80°	10°	80°	10°	80°
4	B.M	5:05:15	M	62	SN	4	II	MF	Lesione cute	90°	0°	10°	80°	5°	85°	5°	85°	5°	85°
5	C.A	5:05:15	M	72	DX	5	I	MF		40°	50°	0°	90°	0°	90°	0°	90°	0°	90°
6	F.E	5:05:15	M	72	SN	5	II	MF		70°	20°	5°	85°	10°	80°	10°	80°	10°	80°
7	P.G	4:06:15	M	71	DX	4	II	MF		90°	0°	10°	80°	10°	80°	10°	80°	10°	80°
8	N.I	4:06:15	M	84	DX	4	II	MF		65°	25°	5°	85°	5°	85°	0°	90°	0°	90°
9	L.G	4:06:15	F	67	SN	3	II	MF		85°	5°	10°	80°	10°	80°	15°	75°	15°	75°
10	S.A	4:06:15	M	57	SN	4	II	MF		80°	10°	0°	90°	0°	90°	0°	90°	0°	90°
11	P.V	4:06:15	M	57	DX	5	II	MF		75°	15°	10°	80°	10°	80°	5°	85°	5°	85°
12	M.G	11:06:15	M	78	DX	4	II	MF		65°	25°	0°	90°	5°	85°	5°	85°	0°	90°
13	S.S	11:06:15	M	81	DX	4	II	MF	Lesione cute	80°	10°	10°	80°	10°	80°	10°	80°	10°	80°
14	C.F	11:06:15	M	60	DX	5	II	IFP	Lesione cute	70°	20°	0°	90°	5°	8,5°	0°	90°	0°	90°
15	S.B	11:06:15	M	71	SN	4	II	MF		90°	0°	10°	80°	10°	80°	10°	80°	5°	85°
16	C.A	11:06:15	M	45	DX	5	II	MF		85°	5°	0°	90°	5°	85°	5°	85°	5°	85°
17	M.R	18:06:15	M	74	DX	5	II	MF		60°	30°	0°	90°	0°	90°	0°	90°	0°	90°
18	L.S	18:06:15	M	67	DX	5	II	MF		80°	10°	10°	80°	10°	80°	10°	80°	10°	80°
19	P.G	18:06:15	M	78	SN	5	II	MF		50°	40°	0°	90°	0°	90°	0°	90°	0°	90°
20	C.L	25:06:15	M	73	SN	5	II	MF		55°	45°	0°	90°	0°	90°	0°	90°	0°	90°
21	C.M	25:06:15	M	60	DX	4	I	MF		40°	50°	0°	90°	10°	80°	10°	80°	10°	80°
22	G.G	25:06:15	M	66	DX	5	II	MF	Lesione cute	80°	10°	10°	80°	10°	80°	5°	85°	5°	85°
23	F.G	25:06:15	M	57	DX	5	II	MF		75°	15°	10°	80°	10°	80°	10°	80°	10°	80°
24	P.M	25:06:15	M	59	DX	4	II	MF		70°	20°	5°	85°	5°	85°	5°	85°	0°	90°
25	S.F	25:06:15	M	66	DX	5	II	MF		80°	10°	10°	80°	10°	80°	10°	80°	10°	80°
26	L.I	2:07:15	M	66	SN	4	II	MF		70°	20°	10°	80°	10°	85°	10°	85°	10°	85°
27	M.S	2:07:15	M	70	DX	5	II	MF		75°	15°	5°	85°	5°	85°	0°	90°	0°	90°
28	C.G	2:07:15	M	65	SN	4	II	MF		80°	10°	10°	80°	10°	80°	5°	85°	5°	85°
29	P.P	2:07:15	M	66	DX	4	II	MF		85°	5°	10°	80°	10°	80°	5°	85°	5°	85°
30	P.C	2:07:15	M	84	SN	4	II	IFP		60°	30°	0°	90°	0°	90°	0°	90°	0°	90°
31	S.R	2:07:15	F	82	SN	5	II	IFP	Lesione cute	55°	35°	15°	75°	15°	75°	10°	80°	10°	80°
32	L.M	9:07:15	M	56	SN	5	II	MF		80°	10°	10°	80°	10°	80°	10°	80°	10°	80°
33	O.FR	9:07:15	M	72	SN	4	I	MF		45°	45°	0°	90°	0°	90°	0°	90°	0°	90°
34	U.G	9:07:15	M	67	SN	4	I	MF	Lesione cute	40°	50°	5°	85°	5°	85°	0°	90°	0°	90°
35	B.G	9:07:15	M	78	DX	5	II	MF		60°	30°	10°	80°	10°	80°	10°	80°	10°	80°
36	M.M	9:07:15	M	74	SN	4	II	MF	Lesione cute	55°	35°	10°	80°	5°	85°	5°	85°	5°	85°
37	B.M	9:07:15	M	48	DX	5	I	MF		45°	45°	0°	90°	0°	90°	0°	90°	0°	90°
38	L.A	10:09:15	M	62	SN	5	II	MF		55°	35°	5°	85°	5°	85°	5°	85°	5°	85°
39	P.P	10:09:15	M	57	SN	4	II	IFP		45°	45°	0°	90°	10°	80°	10°	80°	10°	80°
40	S.R	10:09:15	M	69	DX	4	II	MF		80°	10°	10°	80°	10°	80°	10°	80°	10°	80°
41	P.P	10:09:15	M	68	SN	5	II	MF		75°	25°	0°	90°	0°	90°	0°	90°	0°	90°
42	L.G.	10:09:15	M	58	SN	5	II	MF		65°	35°	10°	80°	10°	80°	10°	80°	5°	85°

Tabella 3. Risultati a 30 giorni.

	Generalità paziente								Complicanze	Pre-intervento		Post 24 ore		Post 7 giorni		Post 1 mese	
	Nome	Data	Sesso	Età	Lato	Dito	Stadio	Artic		Ped	Rom	Ped	Rom	Ped	Rom	Ped	Rom
43	V.C	17:09:15	M	63	DX	3	II	IFP		70°	20°	10°	80°	10°	80°	5°	85°
44	L.I	17:09:15	M	68	SN	4	II	MF		80°	10°	10°	80°	10°	80°	10°	80°
45	S.G	17:09:15	M	61	SN	5	II	MF	Lesione cute	90°	0°	10°	80°	0°	90°	0°	90°
46	O.A	17:09:15	M	67	SN	4	II	MF		70°	20°	15°	75°	15°	75°	10°	80°
47	PT.G.C	17:09:15	M	78	SN	4	II	MF		75°	25°	10°	80°	5°	85°	5°	85°
48	M.G	24:09:15	M	56	DX	4	II	MF		80°	10°	10°	80°	10°	80°	10°	80°
49	M.A	24:09:15	F	83	SN	4	II	MF		85°	5°	0°	90°	0°	90°	0°	90°
50	P.S	24:09:15	M	47	SN	5	II	MF		80°	10°	10°	80°	10°	80°	10°	80°
51	S.C	24:09:15	M	58	SN	5	II	MF		70°	20°	5°	85°	5°	85°	5°	85°
52	M.M	24:09:15	M	57	DX	4	II	MF		70°	20°	10°	80°	10°	80°	5°	85°
53	T.M	24:09:15	M	64	DX	4	II	MF	Lesione cute	80°	10°	10°	80°	10°	80°	10°	80°
54	M.F	1:10:15	M	73	DX	4	II	MF		60°	30°	15°	75°	15°	75°	10°	80°
55	M.O	1:10:15	M	67	SN	5	II	MF		60°	30°	5°	85°	5°	85°	0°	90°
56	R.F	1:10:15	M	62	DX	4	II	MF		50°	40°	10°	80°	10°	80°	10°	80°
57	S.A	1:10:15	M	74	SN	4	II	MF		80°	10°	10°	80°	10°	80°	5°	85°
58	E.C	8:10:15	M	76	SN	5	II	MF		60°	30°	10°	80°	10°	80°	10°	80°
59	L.E	8:10:15	M	75	SN	3	II	MF		90°	0°	5°	85°	5°	85°	0°	90°
60	S.G	8:10:15	M	71	DX	4	I	MF		35°	65°	0°	90°	0°	90°	0°	90°
61	T.B.A	8:10:15	M	71	SN	5	II	MF		70°	20°	10°	80°	10°	80°	10°	80°
62	P.L	8:10:15	M	62	SN	5	I	MF		40°	50°	0°	90°	0°	90°	0°	90°
63	A.L	8:10:15	M	71	SN	4	II	MF		70°	20°	10°	80°	10°	80°	10°	80°
64	P.M	15:10:15	M	78	DX	5	II	MF		80°	10°	10°	80°	10°	80°	10°	80°
65	S.S	15:10:15	M	61	DX	5	II	MF		60°	30°	10°	80°	10°	80°	10°	80°
66	L.G	15:10:15	M	53	DX	5	II	MF		55°	45°	10°	80°	10°	80°	10°	80°
67	M.R	15:10:15	M	57	SN	5	II	MF		80°	10°	15°	75°	15°	75°	10°	80°
68	D.G	15:10:15	M	82	SN	4	II	MF	Lesione cute	50°	40°	0°	90°	0°	90°	0°	90°
69	C.L	15:10:15	M	78	DX	4	II	IFP		90°	0°	0°	90°	0°	90°	0°	90°
70	S.I	22:10:15	M	55	DX	4	II	MF		85°	5°	10°	80°	10°	80°	10°	80°
71	S.G	22:10:15	M	73	DX	5	II	MF		85°	5°	10°	80°	10°	80°	10°	80°
72	B.G	22:10:15	M	75	DX	4	I	MF		40°	50°	0°	90°	0°	90°	0°	90°
73	T.M.I	22:10:15	F	66	DX	3	I	MF		45°	45°	5°	85°	5°	85°	5°	85°
74	B.C	22:10:15	F	78	SN	5	II	MF		90°	0°	10°	80°	10°	80°	5°	85°
75	C.A	5:11:15	M	62	SN	4	II	MF	Lesione cute	70°	20°	10°	80°	5°	85°	0°	90°
76	M.T	5:11:15	F	67	SN	5	II	MF	Lesione cute	75°	15°	10°	80°	10°	80°	10°	80°
77	L.F	5:11:15	M	45	DX	4	II	MF		65°	25°	15°	75°	15°	75°	5°	85°
78	M.G	5:11:15	M	76	SN	3	II	MF		80°	10°	10°	80°	10°	80°	10°	80°
79	L.E	5:11:15	M	75	SN	5	II	MF		90°	0°	10°	80°	10°	80°	10°	80°
80	Z.G.P	12:11:15	F	60	SN	5	II	MF	Lesione cute	80°	10°	10°	80°	10°	80°	10°	80°
81	C.B	12:11:15	M	65	DX	4	II	MF		50°	40°	0°	90°	0°	90°	0°	90°
82	M.M	12:11:15	M	65	SN	5	II	MF		55°	35°	15°	75°	10°	85°	5°	85°
83	C.G	12:11:15	M	58	SN	4	II	MF		65°	25°	10°	80°	10°	80°	10°	80°
84	C.A	12:11:15	M	65	DX	5	II	MF		70°	20°	5°	85°	5°	85°	5°	85°
85	P.G	12:11:15	M	62	SN	5	II	MF	Lesione cute	80°	10°	10°	80°	10°	80°	10°	80°

do la formula *Payment by result* ne limita l'utilizzo restringendo il campo solamente ad un dito e un articolazione per volta e solamente agli stadi 1-2. Probabilmente, con lo stesso quantitativo di farmaco contenuto in una fiala, sarebbe possibile estendere il trattamento o a due dita della stessa mano contemporaneamente o a due articolazioni (MF ed IFP) dello stesso dito, estendendone l'utilizzo anche agli stadi 3 e talvolta 4.

BIBLIOGRAFIA

1. Wilbrand S., Pajardi G., Parolo C. Dupuytren's Disease - FESSH Instructional Course 2015: 135-148.
2. Peimer CA, Blazar P, Coleman S, Kaplan FT, Smith T, Lindau T. Dupuytren contracture recurrence following treatment with Collagenase Clostridium Histolyticum (CORDLESS – Collagenase Option for Reduction of Dupuytren Long-Term Evaluation of Safety Study): 5 – J Hand Surg Am. 2015 Aug;40 (8):1597-605. doi: 10.1016/j.jhsa.2015.04.036. Epub 2015 Jun 18.
3. Povlsen B, Povlsen SD, What is the better treatment for single digit Dupuytren's contracture: surgical release or collagenase clostridium histolyticum (Xiapex) injection? Hand Surg. 2014;19(3):389-92. doi: 10.1142/S0218810414500324. Epub 2014 Aug 25.
4. Murphy A, Lalonde DH, Eaton C, Denkler K, Hovius SE, Smith AA, Martin A, Biswas A, Van Nieuwenhoven C. Minimally invasive options in Dupuytren's contracture: aponeurotomy, enzymes, stretching, and fat grafting. Plast Reconstr Surg. 2014 Nov;134(5):822e-829e. doi: 10.1097/PRS.0000000000000603.
5. Atroshi I, Nordenskjöld J, Lauritzson A, Ahlgren E, Waldau J, Waldén M. Collagenase treatment of Dupuytren's contracture using a modified injection method: a prospective cohort study of skin tears in 164 hands, including short-term outcome. Acta Orthop. 2015 Jun;86(3):310-5. doi: 10.3109/17453674.2015.1019782. Epub 2015 Feb 19.
6. Badalamente MA, Hurst LC, Benhaim P, Cohen BM. Efficacy and safety of collagenase clostridium histolyticum in the treatment of proximal interphalangeal joints in Dupuytren contracture: combined analysis of 4 phase 3 clinical trials. J Hand Surg Am. 2015 May;40(5):975-83. doi: 10.1016/j.jhsa.2015.02.018. Epub 2015 Apr.
7. Cheung K, Walley KC, Rozental TD. Management of complications of Dupuytren contracture. Hand Clin. 2015 May;31(2):345-54. doi: 10.1016/j.hcl.2015.01.005. Review.
8. Scott M. Schulze and James P. Tursi. Postapproval clinical experience in the treatment of Dupuytren's contracture with collagenase clostridium histolyticum (CCH): the first 1.000 days. Hand (N Y). 2014 Dec; 9(4): 447–458. Published online 2014 May 31. doi: 10.1007/s11552-014-9645-7.

ESPERIENZA PRELIMINARE NEL TRATTAMENTO MINI-INVASIVO DEL MORBO DI DUPUYTREN STADIO III E IV IN 2 STEP: DISTRAZIONE PROGRESSIVA CON FISSATORE ESTERNO DORSALE E COLLAGENASI

Massimo Corain, Michele Mazzi, Filippo Zanotti, Chiara Tromponi, Andrea Silvestri, Roberto Adani

Unità operativa complessa di Chirurgia della mano e microchirurgia

Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

Referente:

Massimo Corain – Specialista in Ortopedia Traumatologia, AOUI, Verona – Email: mcorain@hotmail.it

DUPUYTREN'S CONTRACTURE TUBIANA'S GRADES 3 AND 4 TREATMENT WITH MINI-INVASIVE TECHNIQUES IN TWO STEPS: PROGRESSIVE DISTRACTION WITH DORSAL EXTERNAL FIXATOR AND COLAGENASE INJECTION. PRELIMINARY EXPERIENCE

SINTESI

È possibile determinare un *downstaging* del Morbo di Dupuytren (DD) stadio 3 e 4 secondo Tubiana per mezzo di fissatore esterno transarticolare dorsale percutaneo. Può far seguito l'iniezione di collagenasi con minima invasività, assenza di accessi chirurgici, scarsi rischi ed ottimi risultati.

Materiali e metodi. Nel periodo Ottobre-Dicembre 2014 sono stati eseguiti 10 impianti di fissatore mini-Flo® (CITIEFFE ®) in 8 pazienti affetti da Morbo di Dupuytren (MD): 4 in stadio 4° e 6 in stadio 3°. In 4 casi era interessato il 5° raggio, in 5 il 4° raggio ed in 1 caso il 3° raggio.

Il dispositivo utilizzato è un fissatore esterno trans-articolare monoassiale dorsale articolato. Prevede l'ancoraggio con 2 viti autoperforanti per ciascuno dei due segmenti flessi con tecnica percutanea trans-tendinea in anestesia locale. Tutti i pazienti sono stati adeguatamente istruiti e sin dal primo giorno hanno iniziato la distrazione, agendo autonomamente a domicilio sul dispositivo. Durante il follow-up abbiamo monitorato: grado di correzione; condizioni cutanee; dolore; tolleranza; eventuali reazioni avverse. Al termine del trattamento il fissatore è stato rimosso ambulatorialmente. In tutti casi si è proceduto con l'iniezione di collagenasi seguita da trattamento con splint dorsale dinamico in materiale termoplastico.

Risultati. La durata del trattamento con il Fissatore Esterno (F.E.) è stata in media di 19 gg (15-22). Ottima la *compliance* da parte del paziente. Tutti i pazienti sono stati trattati al secondo step con iniezione di Collagenasi di Clostridium Histolyticum con una ulteriore correzione e un massimo rispetto dei tessuti molli.

Discussione. Il trattamento degli stadi avanzati di MD rimane ad oggi una sfida anche per il chirurgo della mano più esperto. Il protocollo da noi sviluppato ha dimostrato risultati preliminari molto soddisfacenti sia per il paziente che per il chirurgo. L'utilizzo di un fissatore esterno articolato dorsale ha permesso una correzione progressiva, indolore, controllata, ben accettata dal paziente, efficace e con indiscutibili vantaggi. Si è osservato durante il primo step una regressione di malattia di 2 o 3 stadi per tutti i pazienti. Il secondo Step con Collagenasi ha permesso di ottimizzare i risultati con tecnica mininvasiva, moderna e sicura anche i casi inizialmente più severi. Va sottolineato che l'apertura progressiva ottenuta con il F.E. potrebbe esser seguita, dove necessario, da una qualsiasi seconda tecnica alternativa. La ridotta estensione del campione in esame e il breve follow-up non permette di trarre evidenze statisticamente significative sul tasso di recidiva. La procedura in due step permette di trattare con tecnica percutanea, mini-invasiva e completamente coperta dal SSN i gradi più avanzati di MD. Gli ottimi risultati ottenuti si impone come valida alternativa a tecniche tradizionali più invasive e viziate da alti tassi di complicanze.

Parole chiave: Dupuytren, collagenasi, fissatore esterno, articolazione interfalangea prossimale

SUMMARY

It's possible to downgrade Dupuytren's disease (Contracture) (DD) stage 3-4 (Tubiana) using a percutaneous transarticular external fixator via dorsal approach. This can be followed by a minimally invasive collagenase injection, without surgical approaches, few risks and excellent results.

Materials and methods. From October till December 2014 we performed 10 implantations of external fixator "mini-FLO®" (CITIEFFE®) in 8 patients affected by DD: 4 in stage 4 and 6 in stage 3. In 4 cases it was interested the V ray, in 5 the IV ray and in 1 case the III ray.

The implanted device is a transarticular monoaxial articulated external fixator with a dorsal mounting. It requires 2 self-drilling pins for each flexed bone segment, applied with percutaneous trans-tendon approach in local anesthesia. All the patients were trained to begin the distraction acting autonomously on the device. During the follow-up correction grade, skin conditions, pain, tolerance and possible adverse reactions have been monitored. In the end of the treatment the external fixator was removed non-operatively. In every case a collagenase injection was performed, followed by a treatment with a thermoplastic dynamic dorsal splint.

Results. The average duration of treatment with external fixator was 19 day (15-22), with an excellent patient compliance. All patients have been treated in the second step with an injection of *Clostridium histolyticum* collagenase, obtaining a further correction and avoiding any damage to soft tissues.

Discussion. The treatment of DD advanced stages remains nowadays a hard challenge even for the most skilled surgeon. The treatment protocol we improved has been giving

satisfying preliminary results both for patients and surgeons. The dorsal articulated external fixator allowed a progressive, painless and controlled correction, tolerated by patients, effective and with undoubted vantages. A regression of the disease of 2 or 3 stages was observed in every patient. The second step with collagenase injection allowed an additional improvement of the results with a non-operative, modern and safe technique even in the most severe cases. It must be remarked that the progressive opening obtained using the external fixator could be performed, where needed, with any other secondary technique. Due to limited sample extension and short follow-up, it's not possible to draw significant statistical evidence about recurrence rate. The two-step method permits to treat the most advanced grades of DD with a percutaneous and minimally invasive technique, totally covered by Nation Health Service. The excellent achieved results drive a valid non invasive option to tradisional riskier techniques associated to a high complications rate.

Keywords: Dupuytren, collagenase, external fixator, proximal interphalangeal joint

INTRODUZIONE

Il Morbo di Dupuytren (MD) è una malattia caratterizzata da una progressiva retrazione di uno o più raggi della mano a causa di una proliferazione dei fibroblasti associata ad aumento della deposizione di collagene a livello dell'aponeurosi palmare. Come confermato da recenti meta-analisi, il MD riguarda tipicamente le popolazioni di razza caucasica con una prevalenza media in Europa del 12% a 55aa e del 29% a 75aa [1]. Colpisce maggiormente i maschi con un rapporto stimato M:F = 4-8:1. L'eziologia non è ancora ben definita anche se è stato dimostrato negli ultimi decenni tramite ricerche sia di carattere epidemiologico, sia di tipo biomolecolare, come la componente genetica sia di estrema importanza [2].

La classificazione di riferimento è quella di Tubiana, che divide in 5 stadi di malattia sulla base del grado di deformità misurato sommando gli angoli di flessione della metacarpo-falangea e dell'interfalangea prossimale [3] (Tab 1).

Il MD può essere trattato con diverse tecniche, ma quella che è dimostrato dare i mi-

Tabella 1. Classificazione del Morbo di Dupuytren secondo Tubiana.

Misura dei gradi complessivi di deformità	
I	0 - 45
II	45 - 90
III	90 - 135
IV	> 135

gliori risultati in termini di recidiva è l'aponeurectomia. Negli stadi avanzati di MD le difficoltà tecniche aumentano a causa degli spazi ridotti e della retrazione tissutale che aumentano il rischio di complicanze e risultati parziali.

OBIETTIVO

Il trattamento più innovativo è quello che prevede l'iniezione all'interno del cordone fibrotico di una collagenasi estratta da *Clostridium Histoliticum* (Xiapex®), dal cui utilizzo sono emersi risultati più che incoraggianti, con tasso di recidiva sovrappo-

nibile alla tecnica chirurgica a cielo aperto [4]. La scheda AIFA della collagenasi garantisce la copertura spese da parte del SSN solo negli stadi I e II, lasciando a tecniche alternative il trattamento degli stadi più avanzati [5].

Con questo studio prospettico abbiamo voluto testare una tecnica in due step altrettanto mini-invasiva e totalmente coperta dal SSN.

MATERIALI E METODI

Il protocollo di questo studio clinico prospettico osservazionale per l'utilizzo del F.E. Miniflo® della ditta Citieffe negli stadi III e IV del MD è stato approvato dal comitato etico della nostra Azienda Ospedaliera (*codice: Miniflo-ITA14*).

Criteri di esclusione dallo studio sono stati: pazienti psichiatrici; pazienti non disposti a seguire i controlli previsti; stadio 0-1°-2° di

M.D; presenza di articolazioni flesse in an-chilosi; donne in gravidanza o allattamento. Il dispositivo utilizzato è un fissatore esterno trans-articolare monoassiale dorsale articolato. Prevede l'ancoraggio con 2 viti autoperforanti per ciascuno dei due segmenti flessi con tecnica percutanea, previa determinazione, secondo tecnica del prodotto del centro di rotazione dell'articolazione. L'apertura del dito progressiva è eseguita a domicilio dal paziente agendo con apposita chiave su una vite senza fine presente sul dispositivo. Il lato volare del dito rimane libero consentendo una certa autonomia nelle abituali attività quotidiane.

Nel periodo Ottobre-Dicembre 2014 sono stati eseguiti 10 impianti in 8 pazienti: 4 in stadio 4° e 6 in stadio 3°. In 4 casi è stato trattato il 5° raggio, in 5 casi il 4° raggio ed in 1 caso il 3° raggio. Tutti i pazienti erano uomini con età media di 65 aa (46 – 75) (Tab 2).

Tabella 2. Tabella riassuntiva dei risultati ottenuti ai diversi stadi di trattamento.

Post-F.E.: Misura degli angoli effettuata alla rimozione del fissatore esterno; *Post-Collagenasi*: Misura degli angoli effettuata dopo la manipolazione a 24h dall'iniezione di collagenasi; *Follow-Up*: Misura degli angoli effettuata al controllo clinico a seguito di posizionamento di splint dorsale dinamico con follow-up medio di 55gg.

Pz	Età	Lato	Raggio	Stadio Tubiana	Angolo Complessivo di Deformità (gradi)				Angolo di Deformità della IFP (gradi)			
					Pre	Post-F.E.	Post-Collagenasi	Follow-Up	Pre	Post-F.E.	Post-Collagenasi	Follow-Up
1	70	D	5	III	103	26	8	5	76	8	8	5
2	62	D	4	IV	152	70	20	15	92	15	15	15
3	65	D	3	III	107	55	20	18	62	13	10	6
		D	4	IV	141	53	12	10	88	7	7	5
4	55	D	4	III	117	34	23	10	12	22	18	10
5	72	S	5	III	114	50	36	21	87	25	21	15
6	68	S	4	III	120	40	12	0	72	5	5	0
7	67	D	5	IV	159	75	19	13	105	32	15	13
8	59	S	4	III	119	64	14	10	62	9	9	5
		S	5	IV	143	74	17	13	68	7	7	5

Per ogni paziente sono stati misurati l'angolo complessivo di deformità pre-op (TFC – Total Flex Contraction) con valore medio 127,5° (103-159°) e l'angolo di flessione dell'IFP con un valore medio di 81,4° (62-105).

Tutti i pazienti presentavano inizialmente un grado III o IV della classificazione di Tubiana.

Nessuno dei pazienti aveva effettuato alcun tipo di trattamento in precedenza.

Lo schema di trattamento è stato il medesimo in tutti i casi, suddiviso schematicamente nelle seguenti tappe:

I Step - Impianto fissatore e distrazione progressiva: Il montaggio del FE è stato eseguito in regime di D.H. in sala operatoria in anestesia locale sotto controllo fluoroscopico considerando il centraggio del centro di rotazione della IFP tramite l'apposito strumentario. Al termine dell'intervento al paziente è stata consegnata la chiave di regolazione della vite del fissatore, illustrando il modo d'utilizzo con test di verifica della comprensione. I pazienti hanno provveduto dal primo giorno alla distrazione con un giro di vite completo, corrispondente a 3° sessagesimali, con cadenza quotidiana. Erano previsti controlli settimanali per la valutazione della tollerabilità, eventi avversi, capacità del paziente a procedere ed il dolore con scala VAS (0-10). La rimozione del fissatore è stata eseguita in ambulatorio senza necessità di anestesia al termine della distrazione, considerando come tale il raggiungimento con il fissatore in sede dell'estensione completa della IFP o del fine corsa del fissatore, in media a 19 gg (15-22).

II Step: Eseguito dopo alcuni giorni dalla rimozione del FE (4-22 gg.)

Iniezione di collagenasi (Xiapex - Sobi®): Iniezione della collagenasi a livello della

corda residua palmare e successiva cordotomia per manipolazione secondo le indicazioni riportate dal produttore. L'iniezione viene eseguita senza anestesia locale a livello della corda avendo attenzione di non penetrare fino al piano tendineo. A distanza di 24 h, come da tecnica, viene eseguita in anestesia locale la manipolazione in distrazione, ottenendo la rottura della corda.

Segue confezionamento su misura di uno splint dorsale dinamico in materiale termoplastico da mantenere per 21 giorni per circa 22 ore al giorno, così da consentire l'inizio della mobilizzazione attiva e passiva assistita dal fisioterapista. Dalla quarta settimana per un totale di 6 settimane lo splint è stato indossato solo la notte.

RISULTATI

È stata eseguita una valutazione clinica alla rimozione del FE; l'angolo complessivo di deformità è stato in media di 54,1° (26-75°) con una correzione media di 73,4° (52-88°); l'angolo di deformità dell'IFP era in media di 14,3° (5°-25°) con una correzione di 67,1° (49-81°) (Tab.1). Il dolore misurato con la scala VAS durante il trattamento con fissatore è risultato in media di 0,75 (0-1,6). Si vuol sottolineare che in nessun caso è stato registrato un VAS >3. In tutti i casi il grado di soddisfazione e tolleranza da parte dei pazienti sono stati buoni o ottimi.

L'iniezione della collagenasi (Xiapex®) a livello della corda residua palmare è stata eseguita in media a 7,5 gg (4-15) dalla rimozione del fissatore con successiva cordotomia per manipolazione a 24 h.

È stata eseguita una valutazione dopo la manipolazione; l'angolo complessivo di deformità è stato in media di 17,1° (8-36°); l'angolo di deformità dell'IFP era in media di 11, 5° (5°-21°) e l'angolo alla MF 5,6° (0-15°) con una variazione media di 34,2

(7–57°) rispetto alla rimozione del fissatore (Tab.2).

In tutti i casi è stato posizionato nel post-operatorio uno splint dorsale dinamico in materiale termoplastico come indicato nei materiali e metodi.

Tutti i pazienti sono stati rivalutati con un follow-up compreso tra 1-3 mesi (media 55 giorni): l'angolo complessivo di deformità era in media di 10,3° (0-21°) con una correzione di 117,2° (93-146°); l'angolo di deformità dell' IFP era in media di 7,9° (0-15°) con una correzione di 73,5° (56-92°). Non è stata registrata alcuna complicanza relativamente al I step. L'unico evento avverso, comunque contemplato, al II step è stato un caso di lacerazione cutanea durante l'apertura del dito in anestesia locale che non ha richiesto alcun trattamento.

DISCUSSIONE

Il trattamento degli stadi avanzati di MD rimane ad oggi una sfida anche per il chirurgo della mano più esperto. La chirurgia rappresenta ancora oggi il Gold Standard [6]. L'aponeurectomia a cielo aperto, che prevede l'asportazione totale o selettiva dell'aponeurosi palmare, è l'intervento maggiormente eseguito. L'incidenza di complicanze nel trattamento chirurgico è relativamente alta (3,4% e 39,1%) [7] e sono rappresentate da: danno di strutture neurologiche (3,4%), arteriose (2,0%), rigidità post-operatoria, infezione (2,4%), ematoma, sofferenza cutanea palmare (23%) con conseguente cheloide retraente. Le difficoltà tecniche ed il tasso di complicanze aumentano con l'aumento della retrazione [8]. I rischi operatori sono resi più elevati poiché si osserva negli stadi più avanzati una severa retrazione dei tessuti molli, con una riduzione degli spazi di lavoro e il rischio, una volta rimossa la corda fibrosa, che si verifichi una eccessi-

va distrazione con conseguente sofferenza vascolare del dito o eccessiva tensione legamentosa [6]. Alcuni autori preferiscono inoltre posizionare un innesto dermo-epidermico palmare dove si presenti un gap cutaneo.

Esiste vasta letteratura in merito alla recidiva, tuttavia non esiste in realtà un accordo sui criteri che caratterizzino la *recurrence*. Nella revisione sistematica di Becker e Davis viene indicata una ricorrenza compresa tra 0% e 71% a 5 anni [9]. Dias e Braybrooke hanno riscontrato nella loro analisi una correlazione lineare tra il grado di deformità ed il rischio di recidiva [10].

Alcuni autori [11] considerano l'amputazione l'intervento indicato in caso di dita severamente deformate e/o con danni di tipo neurologico con grave deficit funzionale ove la chirurgia standard sia risultata inefficace.

Due tecniche mini-invasive riportano dati incoraggianti: la fasciotomia percutanea con ago (Percutaneous Needle Fasciotomy - PNF) e l'iniezione di collagenasi. Attualmente, da una metanalisi di diversi autori, le indicazioni per il PNF sono le contratture in stadio I e II, in sede palmare [12].

L'iniezione di collagenasi di *Clostridium Histolyticum* rappresenta la tecnica mini-invasiva che ha ricevuto maggior interesse negli ultimi anni. L'approvazione della Commissione Europea per l'unica formulazione disponibile (Xiapex) è stata ottenuta nel 2010. In Italia è autorizzata dal febbraio 2013 (G.U. 27-2-2013) per contratture tra 20° e 50° della MF e tra 15° e 40° della IFP (Criteri di eleggibilità - fonte AIFA) (5).

Witthaut *et al.* [13] hanno riscontrato una correzione maggiore del 50% della MP nell'89% dei pazienti e nel 58% alla PIP. Il minor effetto nel caso di malattia localizza-

ta alla PIP non stupisce in quanto è noto che la contrazione a tal livello è meno responsiva ai trattamenti indipendentemente dalla metodica e con un risultato meno duraturo [10,14-16].

Complicanze minori con risoluzione spontanea si osservano in quasi tutti i pazienti: arrossamento, edema localizzato, dolore nel sito di iniezione, ecchimosi, rotture cutanee a seguito della manipolazione. Complicanze maggiori come la rottura tendinea presentano un'incidenza del 0,27% [17].

La recidiva a 3 anni, come evidenziato da Preimer *et al.* su ampia casistica si verifica nel 27% alla MP e nel 56% alla PIP (4).

L'utilizzo di un dispositivo esterno al fine di ottenere un'apertura progressiva delle dita è stato proposto nel 1989 da A. Messina [18]. Studi istologici successivi hanno dimostrato come la trazione continua determini un indebolimento della corda per modifiche cellulari dei mio-fibroblasti presenti nel cordone del MD.

Sulla base di queste considerazioni è stato sviluppato il nostro protocollo dove le potenzialità correttive sui tessuti molli della IFP da parte del fissatore esterno, vengono adjuvate dalle ultime tecniche a disposizione per il trattamento del MD.

L'utilizzo di un fissatore esterno articolato dorsale ha permesso una correzione progressiva, indolore, controllata, ben accettata dal paziente, efficace con indiscutibili vantaggi. Non sono stati riscontrati casi di algodistrofia a differenza da quanto riportato nella casistica di Citron e Messina [19] dove si era sviluppata come complicanza in 5 su 18. Tra le possibili cause ci sono la diversità del dispositivo utilizzato che lavora nel rispetto del centro di rotazione della IFP.

In tutti i casi trattati, già al primo step vi è stata una regressione di malattia di 2 o 3

stadi, offrendo una cute palmare normotrofica ed elastica per eventuali trattamenti secondari.

Il successivo step con Collagenasi alla corda residua alla MF, ha voluto dimostrare che è possibile trattare con tecniche mininvasive, moderne e sicure anche i casi inizialmente più severi a totale copertura del SSN.

La ridotta estensione del campione in esame e il breve follow-up non permette di trarre evidenze statisticamente significative sul tasso di recidiva. Tuttavia gli ottimi risultati ottenuti impongono una considerazione come alternativa a tecniche tradizionali più invasive e viziate da alti tassi di complicanze.

BIBLIOGRAFIA

1. Lanting R, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis on Prevalence of Dupuytren Disease in the General Population of Western Countries. *Plast Reconstr Surg.* Mar 2014; 133: 593-603.
2. Hindocha S, McGrouther DA, Bayat A. Epidemiological Evaluation of Dupuytren's Disease Incidence and Prevalence Rates in Relation to Etiology. *Hand (NY)* Sept 2009; 4(3): 256-69.
3. Tubiana R. Evaluation of deformities in Dupuytren's disease. *Ann Chir Main* 1986; 5: 5-11.
4. Peimer CA, Blazar P, Coleman S et al. Dupuytren contracture recurrence following treatment with collagenase clostridium histolyticum (cordless study): a 3-year data. *Hand Surg Am* 2013; 38(1): 12-22.
5. Gazzetta Ufficiale n. 49 del 27 febbraio 2013. agenzia italiana del farmaco
Determina 12 febbraio 2013. Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita del medicinale «Xiapex» (collagenasi di *Clostridium histolyticum*) - autorizzata con procedura centralizzata europea dalla Commissione europea. (Determina n. 170/2013).

6. Desai SS, Hentz VR. The treatment of Dupuytren disease. *J Hand Surg Am* May 2011; 36(5): 936-42.
7. Denkler K. Surgical complications associated with fasciectomy for Dupuytren's disease: a 20-year review of the English literature. *Eplasty* 2010; 10: 116-33.
8. Bulstrode NW, Jemec B, Smith PJ. The complications of Dupuytren's contracture surgery. *J Hand Surg Am* 2005; 30: 1021-5.
9. Becker GW, Davis TR. The outcome of surgical treatments for primary Dupuytren's disease: a systematic review. *J Hand Surg Eur* Oct 2010; 35(8): 623-6.
10. Dias JJ, Braybrooke J. Dupuytren's contracture: an audit of the outcomes of surgery. *J Hand Surg* 2006; 31B: 514-21.
11. Au-Yong IT, Wildin CJ, Dias JJ, et al. A review of common practice in Dupuytren surgery. *Tech Hand Up Extrem Surg* Dec 2005; 9(4): 178-87.
12. Srinivasan RC, Shah AS, Jebson PJ. New treatment options for Dupuytren's surgery: collagenase and percutaneous aponeurotomy. *J Hand Surg Am* Aug 2010; 35(8): 1362-4.
13. Witthaut J, et al. Efficacy and safety of collagenase clostridium histolyticum injection for Dupuytren contracture: short Term Results from 2 open-label studies. *J Hand Surg Am* Jan 2013; 38(1): 2-11.
14. McFarlane RM, Botz JS, Cheung H. Epidemiology of surgical patients. In: McFarlane RM, McGrouther DA, Flint MH, Stack HG. *Dupuytren's Disease: Biology and Treatment*. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1990, pp. 201-38.
15. Denkler K. Dupuytren's fasciectomy in 60 consecutive digits using lidocaine with epinephrine and no tourniquet. *Plast Reconstr Surg* 2005; 115: 802-10.
16. Coert JH, Nerin JP, Meek MF. Results of partial fasciectomy for Dupuytren disease in 261 consecutive patients. *Ann Plast Surg* 2006; 57: 13-17.
17. United States FDA Report: Briefing Document for collagenase clostridium histolyticum (AA4500) in the treatment of advanced Dupuytren's Disease. Arthritis Advisory Committee Meeting. September 16, 2009. www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/arthritisdrugsadvisorycommittee/ucm182015.pdf
18. Messina A. La TEC (Tecnica di estensione continua) nel morbo di Dupuytren grave. Dall'amputazione alla ricostruzione. *Riv Chirurgia Della Mano* 1989; 26: 253-6.
19. Citron N, Messina JC. The use of skeletal traction in the treatment of severe primary Dupuytren's disease. *J Bone Joint Surg [Br]* 1998; 80B: 126-9.

Caso 1 (pz n° 7)



Figura 1. (A-B) Clinica pre-op.



Figura 2. Post-op posizionamento F.E.



Figura 3. (A-B) Pre-rimozione F.E.



Figura 4. Post-fiala Collagenasi.



Figura 5. Splint dorsale dinamico.



Figura 6. (A-B) Follow-up a 4 mesi. Guadagnati 92°.

Caso 2 (pz. N° 3)



Figura 1. Clinica pre-intervento.

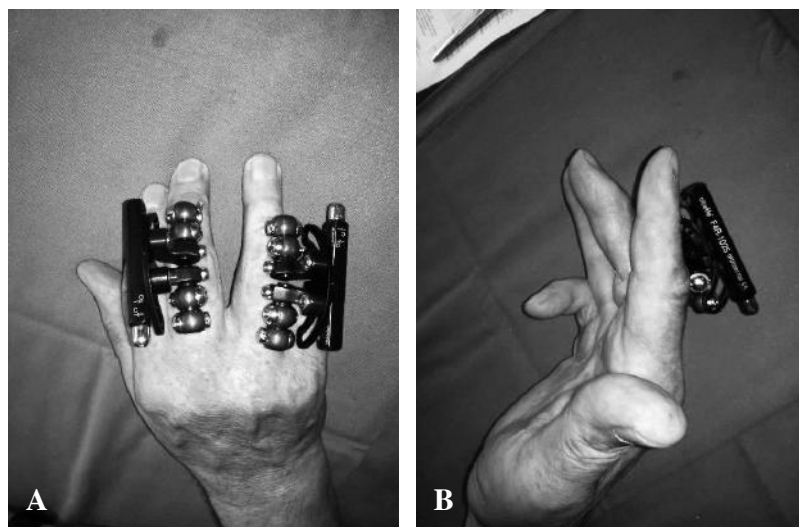


Figura 2. (A-B) Post-posizionamento F.E. 3° e 4° IFP.

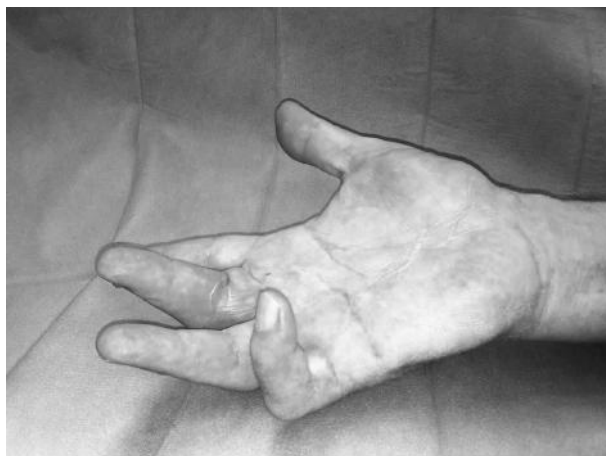


Figura 3. Clinica pre Collagenasi.

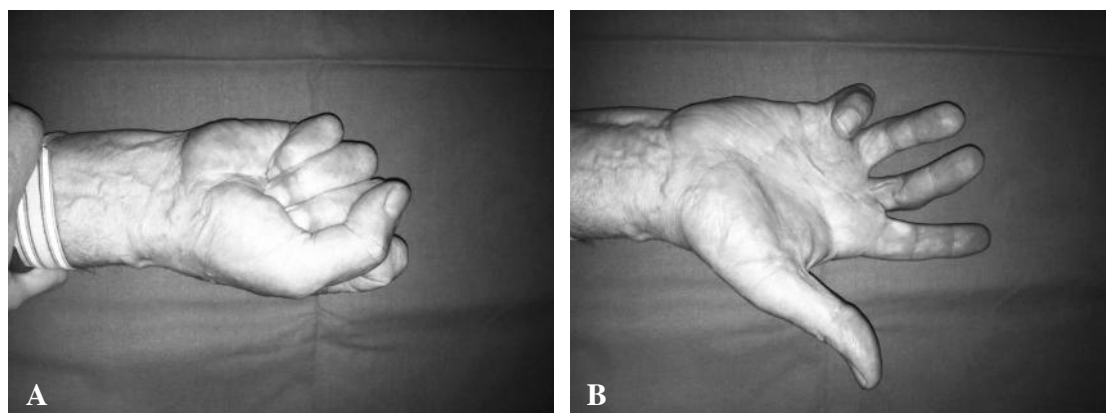


Figura 4. (A-B) Follow-up a 4 mesi – Guadagnati 89° al 3° dito e 131° al 4° dito.

COLLAGENASI DEL CLOSTRIDIUM HISTOLYTICUM VERSUS FASCIOTOMIA PERCUTANEA AD AGO PER IL TRATTAMENTO DEL M. DI DUPUYTREN: ANALISI DEI RISULTATI PRELIMINARI

Nicola Felici, Matteo Ornelli, Lara Lazzaro*

UOSD Chirurgia Ricostruttiva degli Arti, Azienda Ospedaliera "San Camillo Forlanini"

*UOC Chirurgia Plastica, della mano e microchirurgia. Ospedale San Gerardo - Monza

Referente

Nicola Felici – Via Pio Foà 44 – 00152 – Roma Tel. 335 8428539 – Email: felicinicola.md@gmail.com

CLOSTRIDIUM HISTOLYTICUM COLLAGENASE VS PERCUTANEUS NEEDLE FASCIOTOMY IN DUPUYTREN DISEASE TREATMENT: COMPARISON OF PRELIMINARY OUTCOMES

SINTESI

La fasciotomia, o aponeurotomia, percutanea con ago e l'iniezione di collagenasi di Clostridium Histolyticum rappresentano le alternative 'mini-invasive' nel trattamento della Malattia di Dupuytren.

L'obiettivo di questo studio è l'analisi dei risultati ottenuti con queste due metodiche mini-invasive, in termini di tasso di recidiva.

Sono stati messi a confronto i risultati a tre anni, ottenuti in due gruppi di pazienti trattati rispettivamente con fasciotomia percutanea con ago e mediante infiltrazione di collagenasi. Tutti i pazienti selezionati per lo studio avevano un'età superiore ai 50 anni al momento del trattamento. Nello studio sono stati inclusi pazienti con Malattia di Dupuytren che coinvolgeva un singolo raggio ed in particolare solo quarto o quinto raggio digitale. Nessuno dei pazienti arruolati nello studio risultava essere affetto da diabete mellito e nessuno era stato prima sottoposto ad altri trattamenti per la stessa patologia.

I risultati ottenuti mostrano differenze significative tra i due gruppi. Nel gruppo trattato con la fasciotomia percutanea con ago il tasso di recidive riscontrato è stato maggiore rispetto a quello del gruppo trattato con la collagenasi; in entrambi i gruppi si sono verificate percentuali di recidiva più alta nel trattamento della contrattura delle articolazioni interfalangee prossimali rispetto alle articolazioni metacarpo falangee.

La fasciotomia percutanea con ago ed il trattamento collagenasi di Clostridium Histolyticum rappresentano tecniche sicure, efficaci e minimamente invasive per il trattamento della malattia di Dupuytren. I risultati rilevati a 3 anni di follow-up appaiono migliori nel gruppo trattato con la collagenasi, per quanto i tassi di recidiva rimangano elevati a livello dell'articolazione IFP.

Parole chiave: Clostridium Histolyticum Collagenasi; Fasciotomia Percutanea ad ago; Malattia Dupuytren; Recidiva Dupuytren

SUMMARY

Percutaneous needle fasciotomy/ needle aponeurotomy and the injection of collagenase clostridium histolyticum represent alternative mini-invasive treatments for Dupuytren Contracture.

The aim of this study is to analyze outcomes in terms of recurrence rates of these two mini-invasive techniques.

Two groups of patients were compared at 3 years after treatment. Percutaneous needle fasciotomy group was composed by 88 patients who underwent to percutaneous needle fasciotomy on 107 digital rays, 101 metacarpo phalangeal joints and 69 proximal interphalangeal joints. Collagenase clostridium histolyticum group was composed by 42 patients treated with collagenase clostridium histolyticum on 19 metacarpo phalangeal joints and 23 proximal interphalangeal joints.

All patients selected for both groups were aged more than 50 no one of them was affected by diabetes and patients who underwent top previous treatments for Dupuytren Contracture were excluded from the study. All patients were affected by Dupuytren Contracture at only one single digital ray: fourth or fifth finger.

Authors report recurrence rates occurred in Percutaneous needle fasciotomy group and in collagenase clostridium histolyticum groups showing results for each treated joint. Collagenase clostridium histolyticum group showed inferior rates of recurrence at 3 years follow up; in both groups recurrence rate was higher in Proximal Interphalangeal joints contracture.

Percutaneous needle fasciotomy and collagenase clostridium histolyticum represent effective and safe minimally invasive techniques for Dupuytren Contracture treatment. Results controlled at 3 years follow up showed better results in collagenase clostridium histolyticum group, even if recurrence at PIP is remarkably high.

Keywords: Clostridium Histolyticum Collagenase; Percutaneous needle fasciotomy; Dupuytren Contracture; Dupuytren Recurrence

INTRODUZIONE

La malattia di Dupuytren è una patologia ad eziologia sconosciuta che colpisce più comunemente la regione palmare delle mani e che, nelle forme severe, si può associare alla fibrosi di altri tessuti aponeurotici, come la fascia plantare (malattia di Ledderhose) ed i corpi cavernosi (malattia di La Peyronie). Questa fibromatosi benigna, che prende il nome dal chirurgo francese Guillaume Dupuytren che per primo la descrisse [1], è un disordine fibro-proliferativo

a lenta progressione che colpisce le diverse componenti dell'aponeurosi palmare (fibre longitudinali, trasversali e sagittali) e digitale, determinando l'ispessimento connettivale e la formazione di noduli, cordoni retraenti e la contrattura in flessione delle articolazioni delle dita coinvolte.

Ad oggi in Letteratura Scientifica Internazionale non c'è accordo su quale sia il metodo ideale per trattare la Malattia di Dupuytren, anche se l'opzione chirurgica è ancora quella più diffusamente utilizzata

perché permette la concreta correzione della deformità e fornisce al paziente un significativo beneficio funzionale.

Numerose e varie sono le tecniche proposte per il trattamento della fibromatosi palmare, tra esse la fasciectomia radicale o segmentaria, la cordotomia 'open' o percutanea con ago (CPA) [2] e la più recente iniezione di collagenasi di *Clostridium histolyticum* (CCH). [3]

In mancanza di studi comparativi capaci di sostenere la superiorità di una procedura rispetto ad un'altra, la scelta terapeutica viene oggi frequentemente guidata, nella pratica quotidiana, dall'esperienza, preferenza ed abilità chirurgica dell'operatore nei confronti di una specifica metodica, piuttosto che dalle reali esigenze legate all'estensione della malattia, al grado di deficit funzionale acquisito dal paziente, o a evidenze scientifiche a cui fare riferimento.

A causa delle caratteristiche evolutive della contrattura palmare e dell'elevato tasso di recidiva che caratterizza ogni metodica descritta per il trattamento della malattia, si è quindi ancora alla ricerca della procedura ideale, che, correttamente ed individualmente applicata al singolo paziente in relazione all'età, alla sede anatomica coinvolta e alla gravità, associ alla buona tollerabilità da parte del paziente e all'efficacia funzionale, una recidiva il più bassa e tardiva possibile. [4-7]

L'obiettivo di questo studio è l'analisi dei risultati ottenuti applicando due metodiche mini-invasive, la CPA e l'iniezione di CCH, in termini efficacia e tasso di recidiva per sede di trattamento, a tre anni.

MATERIALI E METODI

Sono stati messi a confronto i risultati a 3 anni ottenuti da due gruppi trattati per fasciotomia mini-invasiva.

Da una popolazione di 268 pazienti trattati con CPA dal 2000 al 2012 per un totale di 311 raggi digitali e un numero complessivo di 433 articolazioni, si sono ricavati dati di controllo a 3 anni in 84 pazienti, per un totale di 107 raggi digitali e un numero complessivo di 170 articolazioni trattate, di cui 101 MF e 69 IFP.

Questa prima popolazione è stata messa a confronto con quella operata, dall'aprile 2012 ad agosto 2015 con iniezione di CCH. Da una popolazione di 76 pazienti trattati, si sono utilizzati i dati ottenuti dai 42 pazienti aventi un follow-up a 36 mesi, per un totale di 42 raggi digitali e un numero complessivo di 42 articolazioni trattate, di cui 19 MF e 23 IFP.

La procedura della CPA prevedeva multiple cordotomie per ogni raggio digitale coinvolto progredendo in direzione prossimodistale, utilizzando un ago di agocannula da 14 Gauge, in anestesia locale. L'accesso cutaneo dell'ago avviene ai lati del cordone retraente in modo perpendicolare rispetto al suo asse. Post-operatoriamente il paziente viene sollecitato a muovere attivamente le articolazioni delle dita. In nessuno dei casi trattati è stato applicato uno splint nel postoperatorio.

La procedura seguita nei pazienti sottoposti ad infiltrazione di CCH è stata effettuata come da protocollo della casa produttrice. I pazienti inseriti nello studio presentavano un deficit di estensione passivo (PED) delle articolazioni IFP superiore a 30° e delle MF superiore a 20° (Fig. 1).

I pazienti arruolati avevano un'età maggiore di 50 anni al momento del trattamento. Nello studio sono stati inclusi pazienti con Malattia di Dupuytren che coinvolgeva un singolo raggio ed in particolare il solo quarto o quinto raggio digitale. Sono stati esclusi dal nostro studio i pazienti diabetici e i casi di recidiva di Morbo di Dupuytren.

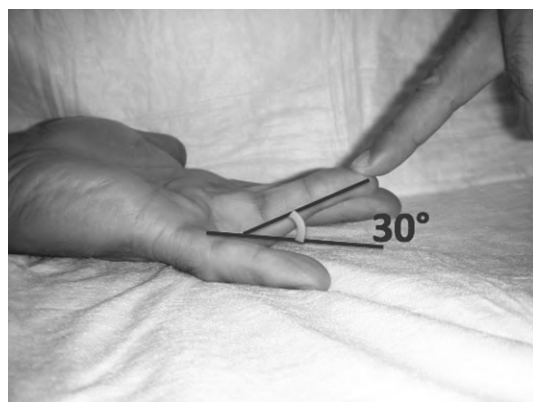


Figura 1. Valutazione del deficit estensione passiva della IFP prima del trattamento.

Tutti i trattamenti sono stati svolti in regime ambulatoriale presso la UOSD Chirurgia Ricostruttiva degli Arti dell'Ospedale San Camillo di Roma.

Il criterio per la valutazione della recidiva si è basato sulla definizione riconosciuta dalla 'Rome Consensus Conference' del 2013: un deficit di estensione passiva maggiore di 20° per almeno una delle articolazioni trattate, in presenza di corda palpabile, rispetto al risultato ottenuto al tempo 'zero', dove per tempo 'zero' si intende un periodo compreso tra le 6 settimane e i 3 mesi seguenti il trattamento. [7]

RISULTATI

I risultati ottenuti a 3 anni dal trattamento di pazienti con malattia di Dupuytren con metodiche mini-invasive si è dimostrata globalmente efficace, con un grado di soddisfazione nel 95% dei pazienti trattati e un tasso di recidiva globale del 41,9 %.

Il deficit di estensione passiva (PED) pre-trattamento al tempo 'zero' (tra le 6 settimane e i 3 mesi dopo il trattamento) e a 3 anni è risultato essere in media rispettivamente 67°, 5° e 37°.

Nessuno dei pazienti trattati è andato incontro a complicanze maggiori (lesioni

iatrogene tendinee o vascolo-nervose, necrosi cutanea o dolore cronico locale). Lacerazioni cutanee si sono evidenziate in 18 casi nel gruppo CPA e in 6 casi nel gruppo CCH; in tutti i pazienti le lesioni sono guarite completamente mediante guarigione spontanea e non hanno mostrato alcuna correlazione con i tassi di recidiva rilevati. Nel gruppo trattato con CPA il tasso di recidive riscontrato è stato del 18% (N=18 casi) alla MF e dell' 85% (N=59 casi) alla IFP (Fig.2).

Nel gruppo trattato con la CCH, N=1 paziente (5%) ha avuto una recidiva alla MF e N=11 pazienti (48%) alla IFP (Fig.3).

Il grafico 3 mette a confronto le due popolazioni, evidenziando degli elevati tassi di recidiva a 3 anni in entrambe le procedure quando l'articolazione coinvolta era l'IFP. (Fig.4)

DISCUSSIONE

La malattia, o Morbo, di Dupuytren è un disordine fibroproliferativo a eziologia sconosciuta, diagnosi clinica e lenta ed indolore evoluzione per il quale non è stata identificata una cura medica specifica.

L'obiettivo del trattamento del morbo di Dupuytren è il ripristino della funzione e la limitazione della progressione di malattia, poiché la patologia di base rimane ineradicabile e le recidive estremamente frequenti (2-86%) [5,7].

Diversi sono gli studi nati per identificare fattori prognostici negativi riguardo gravità delle manifestazioni cliniche o velocità di progressione della malattia e i fattori favorenti la recidiva. Fattori di rischio indipendenti non sono stati rilevati e non vi sono fattori biologici individuali predisponenti una malattia più aggressiva, mentre elementi come età, esordio in età < 50 anni, malattia bilaterale, M. di Ledderhose, coin-

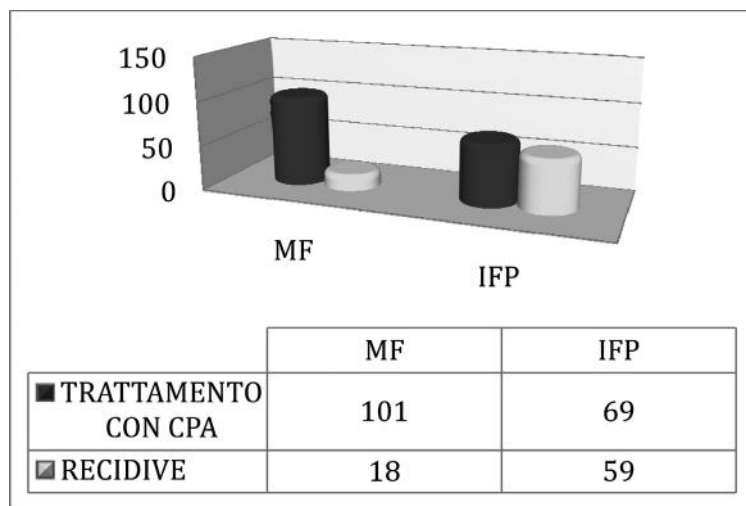


Figura 2. Incidenza delle recidive a 36 mesi dopo cordotomia percutanea ad ago (CPA).

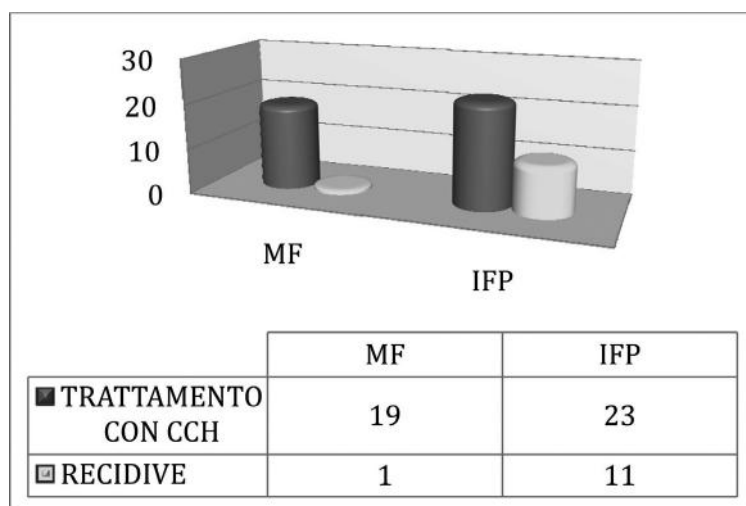


Figura 3. Incidenza delle recidive a 36 mesi dopo cordotomia enzimatica con *Clostridium histolyticum* (CCH).

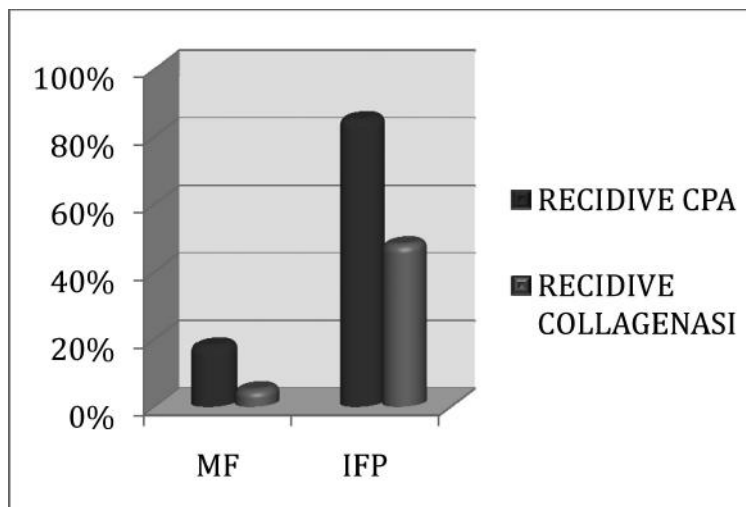


Figura 4. Confronto dei tassi di recidive a 36 mesi tra le due popolazioni trattate (CPA versus collagenasi CCH) a livello delle articolazioni metacarpo-falangee (MF) e inter-falangee-prossimali (IFP).

volgimento di pollice, più di 2 raggi, diabete mellito, familiarità e sesso maschile, sembrano essere associati a una maggiore predisposizione alla recidiva.[8]

Il nostro studio, tramite criteri di inclusione definiti, ha cercato di ottenere dati omogenei, limitandosi all'analisi dei casi trattati con specifiche metodiche ed escludendo dalla popolazione pazienti con età inferiore a 50 anni, diabetici, con malattia coinvolgente più di un raggio e già sottoposti a pregressi trattamenti sulla medesima mano. Per il trattamento della fibromatosi palmare vengono usati diffusamente sia trattamenti chirurgici che non chirurgici.

Il trattamento non chirurgico della malattia di Dupuytren (massaggi, splints in estensione, iniezione di corticosteroidi, terapia ultrasonica, radioterapia localizzata) [9,10], abitualmente proposto nelle forme iniziali, rimane controverso in termini di benefici a lungo termine e, fino a quando nuove terapie non si dimostrino efficaci nell'eradicazione di questa patologia, la terapia chirurgica rimane la più indicata. L'indicazione chirurgica viene posta dalla maggior parte dei chirurghi quando il paziente esprime un disagio funzionale e la valutazione clinica dimostra un 'test del tavolo' positivo e/o una flessione della articolazione IFP e MCF maggiore di 15-30 gradi [11,12].

Tra le procedure chirurgiche, la più diffusa è la fasciectomia radicale o segmentaria, ma, negli ultimi anni, sempre più chirurghi, con i quali ci troviamo in accordo, scelgono i trattamenti considerati 'minimamente invasivi', tra cui la CPA e la più recente iniezione CCH, allargando l'indicazione, non solo ai pazienti in cui il trattamento chirurgico non è raccomandato [13-16].

Nessuna delle metodiche a disposizione è scevra da complicanze o non soggetta a recidiva, sarà quindi il caso specifico e le

caratteristiche ed esigenze specifiche del paziente a indirizzarne il trattamento ideale [17].

La CPA e l'iniezione di CCH sono entrambi trattamenti mini-invasivi, eseguibili in regime ambulatoriale, che si avvalgono dell'utilizzo di aghi inseriti in sede ipodermica allo scopo di provocare la rottura meccanica o enzimatica della corda patologica. Entrambi i trattamenti, evitando incisioni cutanee e limitando l'insulto tissutale al piano fasciale e subdermico, sono efficaci e presentano una morbilità postoperatoria nettamente inferiore rispetto alla fasciectomia. Le più comuni complicanze riscontrate sono, per entrambe le metodiche, le fissurazioni cutanee e la comparsa di parestesie transitorie, molto basse sono le percentuali riportate in letteratura di ben più gravi complicanze, come la lesione nervosa permanente e la rottura tendinea [18]. L'aponeurotomia percutanea, tecnica utilizzata già nel 1787 ma poi abbandonata e reintrodotta nella pratica chirurgica nel 1970, inizialmente si avvaleva dell'utilizzo di lame da bisturi, con le quali veniva sezionata la corda fibrosa, sia in sede palmare che digitale. L'utilizzo di aghi ha reso la procedura ancora più semplice e veloce, con un recupero rapido e uno scarso disagio percepito dal paziente e una riduzione delle complicanze e dei costi globali. L'ago viene inserito, previa infiltrazione di anestetico locale, a ridosso e lateralmente rispetto alla corda, precedentemente percepita palpatariamente e la fasciotomia viene eseguita meccanicamente in sede ipodermica [19,20].

La cordotomia enzimatica mediante introduzione di un farmaco costituito da due classi di collagenasi (AUX-I e AUX II) prodotte dal *Clostridium histolyticum*, è una metodica recentemente introdotta nella

pratica clinica per il trattamento della malattia di Dupuytren.

L'iniezione della CCH viene eseguita direttamente e selettivamente all'interno del tessuto fibroso e l'azione enzimatica si protrae nelle ore seguenti l'introduzione del farmaco, che va a digerire, con azione idrolitica, il collagene interstiziale di tipo I e tipo III, provocando l'indebolimento del tessuto fibroso. L'azione meccanica manuale esercitata dopo circa 24 ore dall'operatore, agendo su un tessuto indebolito e provocandone la sua rottura, va ad estendere l'articolazione affetta e a correggere la contrattura palmare del raggio coinvolto. La procedura è stata standardizzata e i medici guidati ad un adeguato utilizzo del farmaco (indicazioni, posologia e modalità di somministrazione per sede trattata, timing di esecuzione delle diverse fasi di trattamento e sua ripetibilità) per favorirne l'efficacia e prevenire e trattare tempestivamente effetti indesiderati ed eventuali complicanze (ad es. edema, dolore, tendiniti o rottura tendineo-legamentosa, lesione tissutale associata). L'azione delle CCH è stata valutata mediante studi clinici randomizzati (CORD I e CORD II), che ne hanno dimostrato l'efficacia con riduzione del grado di contrattura rispetto al placebo e aumento del range di movimento rispetto al basale per tutte le articolazioni trattate (MF, IFP). Per quanto riguarda l'efficacia a lungo termine, gli studi hanno evidenziato dei tassi di recidiva del 39,5% a livello della MF e del 65,7% a livello della IFP a 5 anni [3,18,21].

La principale critica che viene posta ai trattamenti mini-invasivi è l'elevato tasso di recidiva da cui sono gravati [5,7].

Lo studio CORDLESS condotto da Peimer *et al.* [21] su 644 pazienti trattati con la collagenasi riporta tassi di recidiva complessivi a 5 anni del 47%, i 2/3 dei quali

emersi nei primi 3 anni dal trattamento, sovrapponibili a quelli dopo trattamento chirurgico tradizionale. La soglia utilizzata per definire la recidiva era in questo studio identificata nei 30° di contrattura in flessione. Come nella CPA, anche il trattamento con CCH mostra a 5 anni risultati peggiori quando le articolazioni trattate sono le IFP (66% di recidiva) rispetto alle MF (40% di recidiva).

Per quanto ancora discussa sia l'applicazione delle procedure mininvasive nelle forme più gravi e in quelle a coinvolgimento digitale con gradi di contrattura in flessione > 30°, sia per quanto riguarda il più elevato tasso di complicanze, recidive e reinterventi, la nostra esperienza si associa ai dati della Letteratura che non mostrano un aumento delle lesioni nervose nei trattamenti percutanei delle IFP e MF, non controindicando la CPA in sedi extra-palmari, seppur suggerendo un'accurata valutazione del rapporto rischio/beneficio in relazione alle aspettative ed esigenze del paziente da trattare, a maggior ragione se la patologia interessa l'articolazione IFP. [20]

I dati della Letteratura mostrano come i tassi di recidiva appaiono inferiori nei pazienti sottoposti a trattamenti più radicali, pazienti nei quali però, a causa della maggiore e invasività delle procedure e, solitamente della associazione con forme patologiche più severe ed estese, il disagio percepito è maggiore, con tempi di recupero più lunghi e maggiore incidenza di complicanze. Le opzioni mini-invasive, solitamente correlate a stadi di malattia meno severi, mostrano più elevate percentuali di recidiva ma vengono meglio tollerati per la semplicità di esecuzione della procedura e per la sua ripetibilità con benefici ma anche disagio e rischi sovrapponibili alla prima procedura eseguita, la rapidità di guarigione e scarsa

dolorabilità post-operatoria, la bassa incidenza di complicanze [22-24].

I tassi di recidiva espressi in letteratura sono però estremamente variabili e difficilmente interpretabili, in quanto utilizzano definizioni e riferimenti diversi e, di conseguenza, riportano risultati non confrontabili tra loro. [7]

I dati analizzati nel nostro studio hanno preso come riferimento la definizione di recidiva stabilita da Felici N. e coll. durante la 'Rome Consensus Conference del 2013': un deficit di estensione passiva maggiore di 20° per almeno una delle articolazioni trattate, in presenza di corda palpabile, rispetto al risultato ottenuto al tempo 'zero', dove per tempo 'zero' si intende un periodo compreso tra le 6 settimane e i 3 mesi seguenti il trattamento [7].

I dati qui riportati focalizzano l'attenzione sulle due principali metodiche mini-invasive, mettendole a confronto per quanto concerne gli esiti e i tassi di recidiva, allo scopo di fornire al chirurgo un aiuto nella selezione della metodica ideale da proporre caso per caso.

Tenendo presenti i limiti inerenti lo studio, legati alla bassa numerosità del campione, alla mancata stratificazione della popolazione per età, sesso e altri fattori predisponenti ed ai tempi di follow-up limitati ai tre anni, analizzando i risultati ricavati dall'analisi dei tassi di recidiva analizzati separatamente nei diversi distretti trattati (retrazione della MCF o della IFP), è possibile trarre le seguenti considerazioni: l'utilizzo delle metodiche percutanee ha modificato il nostro atteggiamento nei confronti della malattia di Dupuytren, allargandone le indicazioni a casi di malattia più avanzata e a tutte le sedi di malattia ed aumentando notevolmente il numero di pazienti trattati all'anno; i nostri risultati appaiono in linea con quelli della Letteratura per quanto con-

cerne i tassi globali di recidiva delle forme mini-invasive (41,9% a tre anni nella nostra casistica); i risultati a tre anni mostrano tassi di recidiva inferiori nei pazienti trattati con la CCH rispetto a quelli trattati con la CPA, ma dai dati stratificati per sede emerge come l'IFP sia soggetta a tassi di recidiva estremamente elevati rispetto alla MF suggerendo l'applicazione delle tecniche mini-invasive, a maggior ragione in pazienti con esordio precoce di malattia, in sede palmare e all'articolazione MF, e portandoci a preferire ancora l'utilizzo della tecnica chirurgica tradizionale 'open' nelle forme di malattia di Dupuytren coinvolgenti l'IFP.

BIBLIOGRAFIA

1. Dupuytren BG. Permanent retraction of the fingers, produced by an affection of the palmar fascia. *Lancet* 1834; ii: 222-5
2. Peimer CA, Skodny P, Mackowiak JI. Collagenase *Clostridium Histolyticum* for Dupuytren Contracture: Pattern of use and effectiveness in clinical practice. *J Hand Surg Am.* 2013;38:2370-2376.
3. Hurst LC, Badalamente MA, Hentz VR et al. Injectable collagenase clostridium histolyticum for Dupuytren's contracture. *N Engl J Med.* 2009;361(10); 968-979.
4. Becker GW, Davis TR. The outcome of surgical treatments for primary Dupuytren's disease--a systematic review. *J Hand Surg Br.* 2010;35:623-626.
5. Werker PMN, Pess GM, van Rijssen AL et al. Correction of contracture and recurrence rates of dupuytren contracture following invasive treatment: the importance of clear definitions. *J Hand Surg Am.* 2012;37:2095-2105.
6. Degreef I, De Smet L. Risk factors in Dupuytren's diathesis: is recurrence after surgery predictable? *Acta Orthop Belg.* 2011;77;27-32.
7. Felici N, Marcoccio I, Giunta R, et al. Dupuytren contracture recurrence project: reaching consensus on a definition of recur-

- rence. *Handchir Mikrochir Plast Chir*. 2014 Dec;46(6):350-4.
8. Degreef I, De Smet L. Risk factors in Dupuytren's diathesis: Is recurrence after surgery predictable? *Acta Orthop Belg*. 2011;77:27-32.
 9. Hueston JT. Regression of Dupuytren's contracture. *J Hand Surg Br*. 1992 Aug;17(4):453-7.
 10. Hurst LC, Badalamente MA. Nonoperative treatment of Dupuytren's disease. *Hand Clin*. 1999;15:97-107
 11. Benson LS, Williams CS, Kahle M. Dupuytren's contracture. *J Am Acad Orthop Surg*. 1998;6:24-35. 22.
 12. Shaw RB Jr, Chong AKS, Zhang A, Hentz VR, Chang J. Dupuytren's disease: history, diagnosis, and treatment. *Plast Reconstr Surg*. 2007;120:44e-54e.
 13. Xiaflex (collagenase clostridium histolyticum). Prescribing information. Chesterbrook, PA: Auxilium Pharmaceuticals, Inc.; October 2014
 14. Rowley DI, Couch M, Chesney RB, et al. Assessment of percutaneous fasciotomy in the management of Dupuytren's contracture. *J Hand Surg [Br]*. 1984;9:163-4. 32.
 15. Van Rijssen AL, Gerbrandy FS, Ter LH, et al. A comparison of the direct outcomes of percutaneous needle fasciotomy and limited fasciectomy for Dupuytren's disease: a 6-week follow-up study. *J Hand Surg [Am]*. 2006;31:717-25. 33.
 16. Badalamente MA, Hurst LC. Efficacy and safety of injectable mixed collagenase subtypes in the treatment of Dupuytren's contracture. *J Hand Surg [Am]*. 2007;32:767-74.
 17. Prosser R, Conolly WB. Complications following surgical treatment for Dupuytren's contracture. *J Hand Ther*. 1996 Oct-Dec;9(4):344-8.
 18. Foucher G, Medina J, Navarro R. Percutaneous needle aponeurotomy: complications and results. *J Hand Surg Br*. 2003 Oct;28(5):427-31.
 19. Badois FJ, Lermusiaux JL, Massé C, et al. Non-surgical treatment of Dupuytren disease using needle fasciotomy. *Rev Rhum Ed Fr* 1993; 60(11): 808-13
 20. Ganeval A, Blancher MC, Gouzou S, et al. Does digital percutaneous fasciotomy in Dupuytren's contracture provokes collateral nerves injuries? 25 cases. *Ann Chir Plast Esthet*. 2010 Feb;55(1):35-41.
 21. Peimer CA, Blazar P, Coleman S, et al. Dupuytren Contracture Recurrence Following Treatment With Collagenase Clostridium histolyticum (CORDLESS [Collagenase Option for Reduction of Dupuytren Long-Term Evaluation of Safety Study]): 5-Year Data. *J Hand Surg Am*. 2015 Aug;40(8):1597-605.
 22. Kobus K, Wojcicki P, Dydymski T, et al. Evaluation of treatment results of patients with Dupuytren's contracture—our clinical experience. *Ortoped Traumatol Rehabil*. 2007;9:134-40.
 23. Bulstrode NW, Jemec B, Smith PJ. The complications of Dupuytren's contracture surgery. *J Hand Surg [Am]*. 2005;30:1021-5. 75.
 24. Loos B, Puschkin V, Horch RE. 50 years experience with Dupuytren's contracture in the Erlangen University Hospital—a retrospective analysis of 2919 operated hands from 1956 to 2006. *BMC Musculo skeletal Disord*. 2007;8:60.

INDICE ANNATA 2015

TRAUMATOLOGIA

- 2/15 L'utilizzo del mini fissatore esterno nel trattamento delle fratture della base del I metacarpale
-
- 4/15 Mini-fissazione esterna in chirurgia della mano
-
- 4/15 Influenza delle fratture dell'estremo distale del radio trattate chirurgicamente sulla soddisfazione e qualità di vita

CHIRURGIA DEI NERVI PERIFERICI

- 1/15 Riparazione con neurotube nelle lesioni dei nervi di grosso calibro con tubo poliglicolico
-
- 1/15 La nostra esperienza nel trattamento conservativo della sindrome del tunnel carpale con approccio neurodinamico
-
- 4/15 La sindrome del tunnel carpale nel bambino

CHIRURGIA DEI TESSUTI MOLLI

- 1/15 Lesione del legamento collaterale ulnare del pollice: correlazione fra tipo di lesione e tipo di trattamento chirurgico, nostra esperienza

CHIRURGIA TENDINEA

- 2/15 La tenolisi mini-invasiva dei tendini flessori negli esiti delle fratture alle dita della mano. Preliminary report

MICROCHIRURGIA

- 1/15 Reimpianto di apice digitale: nostra esperienza
-
- 2/15 Timing nelle coperture microchirurgiche dell'arto superiore
-
- 4/15 Valutazione dei risultati dei reimpianti digitali: soddisfazione del paziente

CHIRURGIA ARTICOLARE

- 1/15 Instabilità post-traumatica della radio-ulnare distale: comparazione dei risultati della riparazione foveale fra tecnica chirurgica ed artroscopica assistita
-
- 1/15 La fissazione esterna di polso: metodica ancora valida oggi? Nostra esperienza nel trattamento di 170 fratture di polso trattate con fissatore esterno e fili di Kirschner
-
- 1/15 Il trattamento chirurgico delle rigidità post-traumatiche del gomito mediante artroliasi a cielo aperto: risultati a lungo termine
-
- 2/15 Il morbo di Kienböck: considerazioni generali sulla sua eziologia e sul suo trattamento in rapporto alla stadiazione secondo Lichthmann
-
- 4/15 Comparison of two surgical techniques for the treatment of osteoarthritis of the trapeziometacarpal joint: interposition arthroplasty versus hematoma and distraction
-
- 4/15 Trattamento chirurgico della rizoartrosi: artroplastica in sospensione con half-tunnel alla base del 2° metacarpo. Tecnica chirurgica e risultati preliminari

CHIRURGIA SPERIMENTALE

- 1/15 Superfici nanostrutturate e rigenerazione nervosa periferica
-
- 2/15 Barbed sutures vs conventional tenorrhaphies in flexor tendon repair: biomechanical tests in an animal model
-

CHIRURGIA PROTESICA

- 4/15 Risultati di medio/lungo termine di 18 protesi di polso in metallo/polietilene ed in ceramica
-

CASI CLINICI

- 1/15 Volar ulnar head dislocation: case report
-
- 1/15 Ultrasound-guided continuous ulnar nerve block: is levobupivacaine 0,125% 2 ml/h enough for post-operative rehabilitation analgesia? A case report
-
- 1/15 Pseudo-madelung: descrizione e trattamento di un case report
-
- 2/15 Bilateral volar lunate dislocation with radial styloid fracture associated: a case report
-
- 2/15 Lesione bilaterale del nervo mediano al polso: caso clinico
-
- 4/15 Artropatia distruttiva di gomito in paziente affetto da emofilia A grave
-
- 4/15 Fallimento di frattura pluriframmentaria articolare di trapezio. Review della letteratura
-

MALFORMAZIONI

- 2/15 Valutazione dei risultati e delle complicanze dopo trattamento chirurgico della duplicazione del pollice
-

CULTURA

- 1/15 Tributo ad Andrea Vesalio
-
- 2/15 La storia della chirurgia della mano a Milano
-

SDRC (ALGODISTROFIA)

- 3/15 Algodistrofia: vogliamo continuare a chiamarla così?
-
- 3/15 L'algodistrofia in chirurgia della mano: revisione critica della letteratura
-
- 3/15 Percorso integrato nella gestione della CRPS
-
- 3/15 Diagnosi e trattamento della sindrome dolorosa regionale complessa
-
- 3/15 Imaging della CRPS
-
- 3/15 CRPS: trattamento farmacologico
-
- 3/15 Razionale d'uso della stimolazione biofisica nell'algodistrofia
-
- 3/15 L'intervento psicologico nel paziente con Complex Regional Pain Syndrome
-
- 3/15 La riabilitazione della sindrome regionale dolorosa Tipo 1 (CRPS)
-
- 3/15 Due casi di CRPS dopo trattamento con collagenasi di morbo di Dupuytren
-
- 3/15 Approccio diagnostico alla sindrome da dolore regionale complesso (CRPS) della mano: valutazione dell'appropriatezza tra un gruppo di esperti e adozione di linee guida internazionali
-

Dupuytren's Disease

FESSH Instructional Course 2015

Editor in Chief: David Warwick

Congress Chairman: Giorgio Pajardi

Cover Illustration: Donald Sammut



La malattia di Dupuytren consiste in un ispessimento della fascia palmar, del tessuto interposto tra la cute del palmo della mano e i tendini flessori. Tale ispessimento può dar origine ad una vera e propria corda tesa dal palmo della mano fino alle dita che limita il movimento di estensione di un dito o di più dita rendendo impossibile la completa apertura della mano. Insorge spontaneamente senza causa apparente.

I pazienti più colpiti dalla malattia di Dupuytren sono di sesso maschile. La malattia insorge solitamente all'età di 40/45 anni e, in alcuni pazienti, si può presentare in forme più severe: in tal caso l'età di insorgenza è più precoce e la localizzazione è diffusa ad entrambe le mani e, a volte, anche ai piedi.

Nel testo vengono affrontati casi clinici importanti e rari e sono descritti tutti i più moderni trattamenti che l'attuale chirurgia della mano ha a disposizione per risolvere o limitare il decorso della malattia.

Il volume viene pubblicato, esclusivamente in lingua inglese, in occasione del XX FESSH CONGRESS tenutosi a Milano dal 17 al 20 giugno 2015.

SCHEDA TECNICA

17 x 24 cm • 272 pagine a colori • ISBN: 978-88-7110-331-0
Prezzo di listino: € 65,00

**In promozione
a € 55,25**

Sintesi del piano dell'Opera

Editor's introduction

Forward, Secretary General FESSH

Forward, Congress Chairman

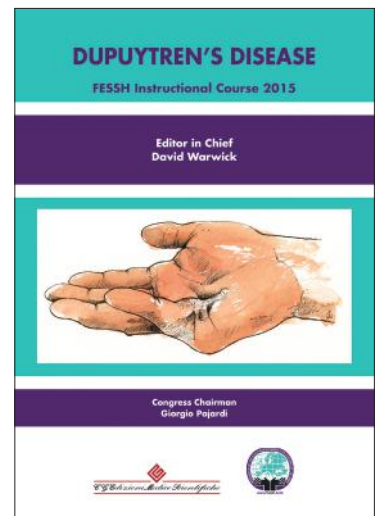
Section 1 - History and basic science

Section 2 - Clinical aspects

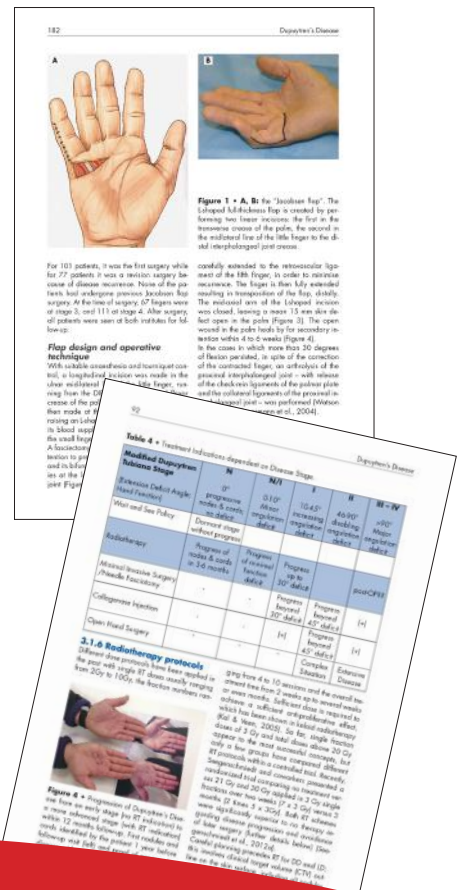
Section 3 - Non-operative treatment

Section 4 - Operative treatment

Section 5 - Conclusions



AA.VV.



E.G. Edizioni Medico Scientifiche

Via Piedicavallo, 14 - 10145 Torino

Come Acquistare



Fax: 011.38.52.750



Sito Internet
www.cgems.it



E-mail:
cgems.clienti@cgems.it



Tel: 011.33.85.07

Assistenza Clienti

Dal lunedì al venerdì
dalle 9,00 alle 12,30
e dalle 13,30 alle 17,30

Assistenza Clienti

011 37 57 38



E.G. Edizioni Medico Scientifiche

Via Piedicavallo 14 10145 Torino Tel. 011 338 507 cgems.clienti@cgems.it